سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب

RAY
PUBLISHING & SCIENCE

3 الكتاب الثالث



معالجة اضطرابات النمو في مرحلة البلوغ

الدكتور مصطفى محمد شوا

معالجة اضطرابات النمو
في مرحلة البلوغ


بسم الله الرحمن الرحيم

سلسلة أمراض الغدد الصم
والداء السكري والاستقلاب
الكتاب الثالث

معالجة اضطرابات النمو في مرحلة البلوغ

إعداد
الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم و الداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم و الداء السكري



الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لاطباء الغدد الصم والداء السكري

سورية - حلب - هاتف 00963 21 2279696 **فاكس 00963 21 2271005**
www.dr-chawa.com
E-mail: mchawa@scs-net.org

مقدمة

إن من أجمل اللحظات التي يعيشها المرء تلك التي يحقق فيها أحلامه وأمانيه.

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري إحدى الأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في عالم الطب وكذلك فقر المكتبة العربية بالكتب والمراجع التي تبحث في هذا التخصص من الطب ولحاجتنا الماسة لمتابعة مئات الأبحاث التي تصدر سنوياً من مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

اسأل الله التوفيق والسداد

د. مصطفى محمد شوا

الفصل الأول

البلوغ والنمو

مراحل البلوغ ومراحل النمو في فترة البلوغ:

البلوغ: هــو فترة الانتقال من حالة الطفولة إلى حالة النضج، ويتظاهر البلوغ سريرياً بتطور الصفات الجنسية وتزايد سرعة النمو الطولي، ويؤدي إلى اكتساب البالغ الوظيفة التناسلية.

I - مراحل تفعيل البلوغ:

- إن الحدث الذي يؤدي إلى بدء البلوغ غير مفهوم بشكل جيد.
- في الحقيقة، فإن بدء البلوغ يلي تفعيل أو إزالة تثبيط المهاد (الوطاء) للنخامى (جدول 1-1) مما يؤدي إلى تحريض النخامى الأمامية والأقناد ومن ثم النسج الهدفية المحيطية، وترتبط هذه المراحل فيما بينها بالتلقيم الراجع.
- يفرز الوطاء هرمون GnRH (gonadotrpin hormone-releasing hormone)، أي الهرمون المُطْلق للهرمون الموجه للأقناد أو ما يسمى LRF أو LHRH، بشكل نبضات ويبدو أن النواة المحَدَّبة في المهاد (الوطاء) noyau arqué hypothalamique هي المنطقة التي تُحْدث ذروة GnRH.
- تؤدي زيادة GnRH إلى زيادة إفراز الموجِّهات القندية (LH: الهرمون الملوتن leutinizing hormone ولـ FSH: الهرمون المحرض للجريبات Follicle stimulating) من قبل النخامى الأمامية، وتؤدي أيضاً إلى تغيير إيقاع نبضات هذه الموجَّهات القندية.
- تتوافق بداية البلوغ مع بدء تضخيم نبضات الموجهات القندية و خاصة LH.

- تزداد حدة ذروة نبضات LH تدريجياً في هذه الفترة، ويحدث تغيير على استجابة موجهات الأقناد لاختبار GnRH مع سيطرة لصالح LH نسبة إلى FSH.
- تُعتَبر النسبة ذروة LH/ذروة FSH مؤشراً جيداً لمستوى تفعيل المحور الوطائي – النخامي، وتدل القيم الأعلى من 66% عند الفتاة و3/2 عند الفتى أن الجسم يمر بمرحلة البلوغ.
- يؤدي الإفراز المتزايد من FSH وLH إلى نمو الأقناد حيث إن زيادة FSH عند الفتى تؤدي إلى بدء تطور الأنابيب المنوية، بينما تؤدي زيادة LH إلى تحريض خلايا Leydig و إلى ارتفاع مستوى التستوسترون، و بالتالي تزيد الأقناد إفرازها من الهرمونات الجنسية: إفراز التستوسترون من الخصى عند الفتى وإفراز الاستراديول ثم البروجسترون من المبايض لدى الفتاة، وتدعى هذه العملية gonadarche.

جدول 1.1 مراحل تفعيل البلوغ

1- Gonadarche بدء البلوغ القندي

العضو	الهرمون
الوطاء	↑ GnRH أو LHRH ou LRF
النخامى الأمامية	↑ LHو FSH (pic LH > pic FSH)
تطور الأقناد	↑ Testosteadiol > 0.5 ng/m/
تطور الصفات الجنسية + تسارع نمو الجسم	Ou ↑ oestradiol > 20 pg/m/

2- Adrénarche تساهم هرمونات قشر الكظر في الشعرانية الجنسية

- يتدخل قشر الكظر في تطور الشعرانية الجنسية بزيادة إفرازه من الدي هيدرو إيبي اندروسترون dé-Hyroépiandrostérone (DHA) وتسمى هذه الظاهرة بـ adrénarche وهي تبدأ قبل gonadarche (بدء البلوغ القندي)، أي حوالي عمر 8 سنوات لدى الفتاة وفي عمر 10 سنوات لدى الفتى ويحتمل أن التحكم بإفراز DHA يتم بواسطة عامل مركزي مختلف عن LH وFSH و (الكورتيكوتروفين ACTH = Corticotrophine) وهو هرمون تفرزه النخامى الأمامية ويحرّض على إفراز الكوريتزول.



التغيرات الهرمونية التي تحدث أثناء البلوغ هي:

- تغير في استجابة موجهات الأقناد لـ LHRH مع ظهور ذروة LH أعلى من ذروة الـ FSH.
- زيادة التركيز البلازمي للتستوسترون عند الفتى (حيث يزداد من 0.05 إلى أكثر من 0.5 نانوغرام/مل لتصل في سن الرشد إلى 5-10 نانوغرام/مل ويزداد الاستراديول إلى أكثر من 20 بيكوغرام/مل ثم البروجسترون في الفترة اللوتينية عند الفتاة.
- يُقَوَّم البلوغ الطبيعي سريرياً، ولا حاجة إلى إجراء المعايرات الحيوية إلا في الحالات المرضية.

II - تطور الخصائص الجنسية:

- تظهر الخصائص الجنسية في 95% من الحالات بين عمر 8 و13 سنة (وسطياً 11.5 سنة) لدى الفتاة، وبين عمر 9 إلى 14 سنة (12.5 سنة وسطياً) عند الفتى. ويتميز البلوغ المبكر Puberté précoce بتطور الخصائص الجنسية قبل عمر 8 سنوات عند الفتاة وعمر 9-10 سنوات لدى الفتى بينما يتميز تأخر البلوغ بعدم تطور الخصائص الجنسية حتى عمر 13 سنة لدى الفتاة وعمر 14 سنة لدى الفتى.
- لقد أُثبت أن عمر بدء البلوغ يتناقص مع تقدم الأجيال حيث يتناقص عمر حصول الدورة الأولى لدى الفتاة بمعدّل 3 أيام كل 10 سنوات.
- نلاحظ في الجدولين [1.2] و[1.3] تصنيف تطور الخصائص الجنسية الثانوية من 1 إلى 5 وفق تصنيف Marshall وTanner. تمثل الخطوة 1 (stade 1) المرحلة قبل البلوغ والمرحلة 5 التطور الكامل للبلوغ.
- يتغير العمر الذي يحدث فيه البلوغ من طفل إلى آخر ولكن لا يتغير ترتيب ظهور الصفات الجنسية الثانوية بشكل عام.
- إن الإشارة الأولى لبدء البلوغ عند الفتاة هي نمو برعم ثديي bourgeon mammaire (غالباً يكون من جهة واحدة في البداية) يترافق أو يكون متبوعاً بظهور شعر في منطقة العانة، أما بالنسبة لشعر الإبط فيبدأ بالظهور بعد سنة إلى سنة ونصف.
- إن الفترة الوسطية التي تفصل بين بداية ظهور الأثداء وحصول الدورة الطمثية الأولى هي 2.2 سنة. وهذه الدورات لا تصبح منتظمة إلا بعد سنة إلى سنتين، علماً أن الدورات الأولى هي غير إباضية anovulatoire.

الجدول 1.2: مراحل تطور البلوغ عند الفتاة

المرحلة	تطور الأثداء	العمر الوسطي سنة	نمو شعر العانة	العمر الوسطي سنة
1	غير ظاهر		لا يوجد	
2	ظهور برعم الثدي وزيادة حجم اللعوة areole (الهالة السوداء المحيطة بحلمة الثدي)	11	ظهور بعض الشعر على الشفرين الكبيرين	11.5
3	النسيج الثديي أكبر من حدود اللعوة	12	امتداد الشعر نحو العانة	12.5
4	اللعوة بارزة نسبة إلى النسيج المحيط بها	13	الشعرانية غير متطورة بعد بشكل كامل	13
5	نمو كامل للأثداء	15	شعرانية تامة عند البالغة	14.5

جدول 1.3 مراحل تطور البلوغ عند الفتى

المرحلة	تطور الأعضاء الجنسية	العمر الوسطي (سنة)	الشعر في منطقة العانة	العمر الوسطي (سنة)
1	خصى وقضيب طفل		لا يوجد	
2	يبدأ حجم الخصيتين والصفن بالزيادة	12	ظهور بعض الشعر على كيس الصفن	13
3	بداية الزيادة في حجم القضيب	13	امتداد الشعر باتجاه العانة	14
4	تستمر الزيادة في حجم الخصيتين والقضيب	14	شعرانية شبه مكتملة	14.5
5	نمو كامل عند البالغ (طول الخصية 4.5cm)	15	شعرانية فتى ناضج	15

- إن الإشارة الأولى التي تدل على حدوث البلوغ عند الفتى هي زيادة حجم الخصيتين. وهذه الزيادة تدل على تطور الأنابيب المنوية **tubes sémini féres**.
- تقيس الخصيتين قبل البلوغ حوالي **1X2 cm** ويشير قياس الخصيتين الذي يزيد على **2X3 cm** إلى تفعيل المحور (الوطائي – النخامي – الخصوي)
- يسهم التستوسترون بالاشتراك مع هرمونات قشر الكظر في تطور الشعرانية الجنسية، ويؤدي إلى زيادة حجم القضيب وحدوث الانتصاب **érection** وتبدل الصوت.
- كثيراً ما يحدث لدى الفتى انتفاخ في الثدي، وتسمى هذه الظاهرة التثدي لدى الذكور **Gynécomastie**. وهي مؤلمة أحياناً وغالباً ما تكون عابرة **transitoire** وتختفي تلقائياً.

III- النمو في فترة البلوغ :

أ - الوصف:

- يتسارع اكتساب الطول في فترة البلوغ حيث يقفز ربح الطول السنوي من **5 cm** /سنة قبل البلوغ إلى **7-9 cm** أثناء ذروة النمو في فترة البلوغ. وإن العمر الوسطي لحدوث هذه الذروة هو **12** سنة عند الفتاة و**14** سنة عند الفتى.
- يزداد طول الفتى وسطياً حوالي **28 cm** في الفترة ما بين بداية ازدياد اكتساب الطول في فترة البلوغ وبين اكتسابه لطوله النهائي أما عند الفتاة فهذه الزيادة حوالي **25 cm** و تمثل حوالي **16%** من الطول الكلي.
- تربح الفتاة في الفترة ما بين الطمث الاول و الطول النهائي **7 cm** وذلك عندما يحدث الطمث الأول في عمر **13** سنة.
- يتراوح عدد السنتيمترات المكتسبة في هذه الفترة من البلوغ (من أول طمث إلى الطول النهائي) بين **3** و**14 cm** و تكون الزيادة أكبر كلما حدث الطمث بشكل أبكر (ضمن الفترة **11 - 13**) وهي أقل حدة عند الفتاة منها عند الذكر.
- تبلغ الفتاة طولها النهائي في عمر **16** سنة وسطياً والذكر في عمر **18** سنة.
- تختلف حركية **cinétique** تسارع الطول بين الجنسين. فالواقع أنه عند الفتاة تسبق زيادة سرعة الطول بدء نمو الأثداء في ثلث الحالات، بينما عند الذكر تبدأ سرعة

الطول بالازدياد بعد عدة أشهر من بداية الزيادة في حجم الخصيتين وفقط عندما يصل إفراز التستوسترون إلى مستوى معين.

ب - الآلية:

- إن للنمو في فترة البلوغ عنصرين أساسين:

1. الأول هو زيادة مدة النمو ما قبل البلوغ.
2. الثاني هو النمو النوعي الحاصل في فترة البلوغ والمعتمد جزئياً على الستيروئيدات الجنسية حيث تزداد ثلاثة من الهرمونات الجنسية في فترة البلوغ :

أ) (الاستراديول أو التستوسترون).

ب) هرمون النمو GH.

ت) IGF-I (Insuline-like growth factor I) عامل النمو I المشابه للإنسولين.

- بالنسبة لهرمون النمو تزداد حدة نبضاته دون الزيادة في تواترها لأو كميتها الكلية المفرزة.
- لم تُحدَّد الآلية التي تقوم بواسطتها هذه الهرمونات بتحريض النمو.
- أثبت Sagesse وفريقه أنه في حال تأخر البلوغ عند الصبي يمكن أن ينتج نقص إفراز GH عن نقص محرضه الذي يفرزه الوطاء وهو الهرمون المُطْلق لهرمون النمو growth hormone-releasing hormone (GHRH) والذي يسمى أيضاً GRF.
- يزداد إفراز GHRH في مرحلة البلوغ بينما لا يتغير إفراز السوماتوستاتين Somatostatine (الهرمون الوطائي المثبط لإفراز هرمون النمو GH).
- يؤدي إعطاء التستوسترون إلى طفل يعاني من تأخر في البلوغ إلى زيادة إفراز GH، بينما لا يؤدي إعطاء dihydrotestostérone إلى أي تأثير، أي أن التستوسترون يعمل على إفراز GH بعد تحليقه بشكل حلقة عطرية aromatisation إلى استراديول.
- يزداد التركيز البلاسمي لــ IGF-I ولبروتينه الرابط المعتمد على GH (IGFBP-3) في فترة البلوغ.
- تبدأ زيادة IGF-I عند الفتاة في عمر 11 سنة وعند الفتى في عمر 12 سنة وتحدث ذروة افراز IGF-I وسطياً في عمر 13.5 سنة عند الفتاة و14 سنة عند الفتى حيث تتضاعف قيم IGF-I في مرحلة البلوغ عما كانت عليه قبل البلوغ.

- إن الدور الخاص للهرمونات الجنسية وهرمون النمو GH وIGF-I وتعاقب تأثيرها في زيادة سرعة النمو، لم يزل غير واضح.
- سريرياً تؤدي زيادة IGF-I إلى زيادة سرعة النمو. كما تؤكد التجارب السريرية أن للستيروئيدات الجنسية تأثيراً مباشراً على غضاريف النمو في مرحلة البلوغ.
- ينتج الطول النهائي عن التوازن بين عمليتين اثنتين وهما نمو غضاريف النمو والنضج العظمي الذي ينتهي بانغلاق الغضاريف عن طريق التحام جسم العظم épiphyse.
- تلعب الأستروجينات دوراً رئيسياً في النضج العظمي لدى كلا الجنسين وهذا ما نلاحظه في حالة الأشخاص الذين تكون قامتهم طويلة جداً ويعانون من تأخر في النضج العظمي بسبب حدوث مقاومة للاستروجينات الناتجة عن طفرة في مستقبلاتها.
- تقترح بعض الملاحظات والبراهين السريرية أن للأستروجين تأثيراً مباشراً على سرعة النمو، وهذا التأثير لا ينتج عن زيادة GH ولا IGF-I:

1. يمكن أن تصل سرعة النمو إلى مستوى عالٍ (مشابه للسرعة التي تحدث أثناء البلوغ الطبيعي) في حالة البلوغ المبكر المركزي الغامض السبب على الرغم من أن القيم البلاسمية لـــ IGF-I منخفضة (تماثل قيم ما قبل البلوغ).
2. يتبع تثبيط إفراز الستيروئيدات الجنسية (عند الأطفال الذين يتلقون معالجة كابحة مركزية لحالة البلوغ المبكر) عودة سرعة النمو إلى مستوى ما قبل البلوغ في الوقت الذي لا تزال فيه قيم IGF-I مرتفعة.
3. يؤدي إعطاء جرعة ضعيفة من الاستروجين إلى فتيات يعانين من تناذر Turner إلى زيادة سرعة النمو دون تعديل قيم IGF-I.
4. تحدث زيادة في سرعة الطول في مرحلة البلوغ عند الأطفال المصابين بتناذر Laron حيث تكون القيم البلاسمية (IGF-I منخفضة جداً بسبب المقاومة لـــ GH).

- لقد أثبت العديد من الدراسات لدى أطفال طبيعيين أو مصابين بتأخربسيط في البلوغ ما يلي:

1. ترتبط سرعة النمو في بداية البلوغ بحجم الخصيتين ومستوى التستوسترون، ولكنها لا ترتبط بإفراز هرمون النمو GH وIGF-I.

2. ضرورة وجود كمية جائلة من التستوستيرون في الدوران تزيد على 1 نانوغرام/مل لتسريع النمو.

- تختلف حركية cinétique تأثير الستيروئيدات الجنسية على سرعة النمو وتأثرها وتداخلها مع نظام GH/IGF-I في المرحلة الأساسية من البلوغ بحسب الجنس.
- في الحقيقة تترافق زيادة إفراز الاستراديول عند الفتاة بزيادة سرعة النمو، وهذه الظاهرة تسبق زيادة القيم البلاسمية لـ IGF-I.
- على العكس من ذلك لدى الفتى حيث تبدأ زيادة إفراز التستوسترون بتحريض ارتفاع جملة GH وIGF-I قبل تزايد سرعة النمو.
- تلعب هذه المعطيات دوراً هاماً في المعالجة: حيث تؤدي الجرعات الضعيفة من الهرمونات الجنسية إلى زيادة سرعة النمو، دون أن تؤدي إلى تطور النضج العظمي بشكل شديد، بالمقابل تسرّع الجرعات المرتفعة من الستيروئيدات الجنسية النضج العظمي مما يؤدي إلى تناقص فترة النمو، وبالتالي تناقص الطول النهائي.
- إن الطريقة الأكثر شهرة من أجل حساب العمر العظمي Âge osseux (AO) هي طريقة Greulich وPyle، وتستعمل هذه الطريقة التصوير الشعاعي radiographie لليد والمعصم الأيسر (نستعمل صورة الوجه الأمامي فقط) حيث يشير ظهور العظم السمسمي os sésamoïde في الإبهام إلى حصول البلوغ ويوافق ذلك عمراً عظمياً 11 سنة عند الفتاة و13 سنة عند الفتى.
- سريرياً يفيد حساب العمر العظمي في تقدير نسبة الطول التي بلغها الطفل، وبالتالي تقدير إمكانية النمو المتبقية حتى الطول النهائي.
- يُحسَب الطول النهائي المتوقع من أجل طفل ما انطلاقاً من طوله وعمره العظمي.
- إن الطريقة الأكثر استعمالاً هي طريقة Barley وPinneau حيث إنه كلما كان عمر الطفل أصغر ازداد هامش الخطأ بين الطول المتوقع والطول النهائي، كما يزداد هذا الهامش أيضاً إذا كان الفرق بين عمر الطفل وعمره العظمي كبيراً جداً.
- يفيد حساب توقع الطول المستمر في تزويد الاستطبابات العلاجية بالمعلومات المفيدة، وحالياً يتم إجراء الحساب حتى أثناء المعالجة.

IV - متغيّرات البلوغ الطبيعي:

لن نناقش هنا التصنيف المرضي بل سنتطرق إلى التشخيص التفريقي للأشكال المرضية.

أ- البلوغ المبكر:

- يتميز بدء البلوغ بين عمر 8-10 سنوات لدى الفتاة وعمر 9-11 سنة لدى الفتى.

  هناك سؤالان مهمان يجب الإجابة عليهما:

  1. هل يجب البحث عن سبب مرضي لهذه الحالة.
  2. هل هناك خطر حصول نقص في الطول النهائي.

- لا يشكّل البلوغ المبكر البسيط العائلي مرضاً. أما في حال عدم وجود بلوغ مبكر عائلي أو في حال تطور البلوغ سريرياً بشكل سريع وغير طبيعي فنحن أمام حالة بلوغ مبكر مرضي.
- يجب إجراء التصوير الشعاعي الطبقي (CTscan) أو MRI للوطاء والنخامى وللتصالب البصري voies optiques في حالة البلوغ المبكر المرضي من أجل استبعاد الورم في هذه المنطقة.
- يمكن أن يؤدي البلوغ المبكر البسيط إلى تناقص احتمال النمو بـ 5 cm على الأكثر، وهذا النقص لا يعتبر مشكلة إذا كان الطول النهائي للطفل قريباً من الطبيعي (الطول الوسطي).
- لكن في حال كان الطفل قصيراً أصلاً (أو طفل يعاني من قصر قامة بنيوي) فقد يتفاقم لديه نقص الطول، وبالتالي يشكل البلوغ المبكر الذي يتطور بسرعة لديه استطباباً لكبح هذا البلوغ. ومع ذلك يجب حصر هذا القرار بالطبيب الاختصاصي فقط.

ب - النمو المبكر للأثداء عند الفتاة:

- تسمى هذه الظاهرة أيضاً النهود المبكر thélarche premature. وإن آلية حصولها غير واضحة: هل هي تحريض عابر للمبيضين من قبل الوطاء والنخامى أو أنها حساسية زائدة لمستقبلات الغدد الثدية للكميات الضئيلة من الاستروجينات التي يفرزها الجسم بشكل طبيعي قبل البلوغ.

- أكثر ما نرى هذه الحالة عند فتاة عمرها أقل من 3 سنوات حصل لديها اندفاع مبكر في منطقة الثدي حيث يستشير الوالدان الطبيب بسبب هذه الزيادة المبكرة في حجم الثدي.
- يُشَخَّص النهود المبكر و يستبعد البلوغ المبكر المرضي اعتماداً على النمو المفرد للأثداء فقط حيث لا يحدث نمو للأشعار الجنسية ولا تزيد سرعة الطول ولا تحدث زيادة مهمة (أكثر من سنة) في العمر العظمي نسبة إلى عمر الطفلة الزمني. وأيضاً تكون القيم البلاسمية للاستراديول مساوية لقيم ما قبل البلوغ (تقل عن 20 بيكوغرام/مل).
- في حال التأكد من التشخيص ليس هناك ضرورة للمعالجة وعلينا أن نطمئن إلى أن الحالة تقتصر فقط على نمو الأثداء المبكر، وغالباً ما تتراجع هذه الظاهرة تلقائياً.

ج - ظاهرة النمو المبكر للأشعار الجنسية المعزول:

- تسمى **Prématuré Pubarche** (و تعني النمو المبكر للأشعار الجنسية في منطقة العانة) أو تسمى أيضاً **Prématuré adrénarche** (أي النضج المبكر لقشر الكظر حيث ينضج قشر الكظر باكراً وتكون القيم البلازمية لــ **DHA** و**SDHA** **(sulfate de déhydro épiandrostérone)** مرتفعة.
- يحصل النمو المبكر للأشعار في منطقة العانة الذي يمكن أن يترافق بنمو الشعر في منطقة الإبط أو بظهور حب الشباب **acné** بالضرورة عند الفتيات (في 80% من الحالات)، ويكون تواتره أكثر ارتفاعاً لدى الأطفال الذين يعانون من اضطرابات عصبية مزمنة.
- ينتج هذا النمو المبكر للأشعار الجنسية عن اضطراب بسيط قد لا نستطيع أن نميزه بسهولة عن الأشكال المتأخرة لفرط التنسج **hyperplasie** الخَلْقي لقشر الكظر وعن الأورام المفرزة للأندروجين.
- تُشَخَّص هذه الظاهرة على أساس النمو المفرد للأشعار الجنسية والقيم البلازمية الطبيعية لــ 17-هيدروكسيد بروجسترون (القيمة الطبيعية هي ما دون 2 نانوغرام/مل) وللتستوسترون (القيمة الطبيعية ما دون 0.3 نانوغرام/مل).

د - التغيرات التي تطرأ على الطمث الأول:

- تبدأ نسبة ضئيلة جداً من الفتيات (أقل من 5%) بلوغها بالطمث.
- وبالتالي عندما يحدث لدى فتاة عمرها 10-11 سنة نزف تناسلي **saignement genital** وليس لدى هذه الفتاة أية أعراض للبلوغ نقول غالباً إن البلوغ قد بدأ لدى هذه الفتاة.
- مع ذلك يمكن أن يكون هذا النزف ناتجاً عن سبب موضعي وخاصة ورم أو جسم غريب داخل المهبل، وفي حال الشك يمكن إجراء الفحص النسائي لهذا العمر من أجل استبعاد الحالة المرضية.
- على العكس مما سبق يمكن أن تكون الفترة التي تفصل البداية السريرية للبلوغ عن حدوث الدورات الأولى أعلى من الطبيعي (2.2 سنة).
- يعتبر الأمر غير طبيعي عندما تزيد هذه الفترة التي تفصل بين البداية السريرية للبلوغ و حدوث الطمث الأول على 3.5 سنة، مما يستوجب البحث عن أسباب نفسية أو تغذوية أو موضعية وحتى عن قصور جزئي للمبيض.
- إن عدم انتظام الدورات الطمثية شائع مع ظهور الدورات الطمثية الأولى وفي بعض الحالات يمكن أن يشكّل النزف الغزير غير المنتظم استطباباً للمعالجة البروجسترونية.

الخلاصة:

- إن لمعطيات البلوغ الطبيعي والبلوغ المرضي قيمة هامة في التشخيص والعلاج وفي الحقيقة يتيح المستوى البلازمي للستيروئيدات الجنسية أن نتوقع تقدم الطول والنضج العظمي للسنوات القادمة.
- في حالة البلوغ الطبيعي ومتغيراته لا تفيد المعالجة المؤخَّرة للبلوغ في تحسين الطول النهائي وكذلك المعالجة بجرعات قليلة من الهرمونات الجنسية أما الجرعات العالية من هذه الهرمونات فإنها على العكس تسرع النضج العظمي وتنقص من الطول النهائي.
- في حالة البلوغ المبكر المركزي الغامض السبب عند الفتيات فإن المعالجة الكابحة مستطبة عند مستويات عالية من النشاط الوطائي النخامي.
- في حالة طفل يُعالج بهرمون النمو بسبب عوز في هرمون النمو فليس من الضروري أن نزيد الجرعة من أجل الحصول على ربح أكبر في الطول في مرحلة البلوغ.

البلوغ المبكّر

- تشكّل علامات البلوغ المبكر سبباً شائعاً لاستشارة الطبيب المختص بالغدد الصم وهناك فكرتان هامتان:

  أولاً: ارتفاع نسبة الفتيات التي تشكو من هذه الظاهرة.

  ثانياً: كون من أهم الأسباب العضوية هي الأورام السبب الرئيسي للبلوغ المبكر عند الصبيان).

- يعتمد البلوغ المبكر على تفعيل موجهات الأقناد **gonadotrophines** أو بالنشاط المبكر للمحور الوطائي-النخامي-القندي الذي يُنْتج هذا البلوغ.

- هناك حالات نادرة للبلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأقناد حيث يحدث إنتاج مستقل للستيروئيدات الجنسية من المبيضين (تناذر **Mc Cune-Albriht**) أو من الخصيتين (التسمم بالتستوسترون **Testotoxicose**) وهذه الحالات هامة فيزيولوجياً و علاجياً.

- أخيراً بما أن البلوغ المبكر الغامض السبب عند الفتيات قصار القامة هو السبب الأكثر شهرة فمن الواجب علينا فهم البلوغ المبكر بشكل أفضل عند الأطفال سواء من حيث آليته الفيزيولوجية أو من حيث نسبة حدوثه المتزايدة.

- نعرف البلوغ المبكر بحدوثه قبل عمر الثامنة عند الفتيات و قبل عمر العشر سنوات عند الصبيان.

I - سريرياً:

أ - الفتيات:

- هناك 4 علامات للبلوغ المبكر وهي:

1. الظهور الأحادي أو ثنائي الجانب للبراعم الثدية **bourgeons mammaires**.
2. الشعرانية الجنسية (العانة أو الشفرين الكبيرين).
3. زيادة الطول.
4. النضج العظمي السريع.

- السببان الأخيران هما اللذان يحدثان بشكل أبكر ولكن سببهما غير معروف بشكل عام.
- أما العلامتان الأوليان فإنهما تبدوان بشكل عفويتين أو تظهران مع مرور الوقت.
- يُظهر فحص الأعضاء التناسلية للفتاة (خاصة الأشفار **vulve**) تشرّباً بالأستروجين **impregnation oestrogénique** حيث إن الشق الفرجي الذي كان بلون أحمر وجافاً قبل البلوغ يصبح وردياً رطباً و مفرزاً أثناء البلوغ، بينما يبدأ تطور الشفرين الصغيرين **petites lévres**.

ب - الفتى:

- تمثل زيادة حجم الخصيتين ونمو الأشعار الجنسية الأعراض الأولى.
- بينما يتراجع نمو القضيب مع الوقت وكذلك زيادة سرعة النمو. وذلك خلافاً لما هو عليه عند الفتيات.
- إن تراجع زيادة الطول مع الوقت هي التي تميز اختلاف آلية البلوغ بين الجنسين.

ج - النضج العظمي:

- تعتبر الصورة الشعاعية لمعصم اليد والكف الأيسر (التي يمكن مشاهدها في أطلس **Greulich**) مشعراً عالي القيمة لتقدير درجة تطور البلوغ حيث يؤثر تطور النضج العظمي في الطول المتوقع والاستطبابات العلاجية وفي مراقبة المريض أثناء المعالجة.

- من الضروري إجراء التصوير كل 6 أشهر حيث إنه أثناء البلوغ المبكر يكون تطور العمر العظمي أكبر من سرعة الطول.
- إن هذه المسألة التي تم التعرف عليها منذ وقت طويل هي السبب في تدني مستوى الطول النهائي.

II - طرق استقصاء الهرمونات:

أ - القيم القاعدية للهرمونات الجنسية:

- ليس للتراكيز الأساسية لـ FSH (folicule stimulating hormone) ولـ LH (Leutinizing hormone)في الدم أي فائدة تشخيصية بسبب طبيعة إفرازها التي تتم بشكل دفعات وبسبب ارتفاعها الليلي في المراحل stades 2 و3 من تصنيف Tanner.
- تجري في بعض المخابر معايرة نوعية لموجهات الأقناد في بول 24 ساعة حيث إنها تعكس بنوع من المصداقية النشاط المبكر للمحور الموجه للأقناد، ولكن هذه المعايرة لسوء الحظ غير معمول بها.
- تكون القيم الأساسية للتستوسترون (القيمة الأكبر من 0.5 نانوغرام/مل) والاستراديول (القيمة الأكبر من 20 بيكوغرام/مل) مرتفعة أثناء استقصاء البلوغ المبكر.
- بالإضافة إلى ذلك فإن طرائق المعايرة الحالية للاستراديول ليست على درجة عالية من الحساسية من أجل اكتشاف القيم التي تقل عن 15 بيكوغرام/مل.
- إن سلفات الدي هيدروإيبي أندروسترون (SDHA) هو الهرمون الذي يعكس بأقصى ثقة ممكنة من بين كل الهرمونات الجنسية الأخرى الارتفاع الفيزيولوجي لأندروجينات قشر الكظر androgéne surrénalien.

ب - اختبار LHRH أو GnRH:

- يجرى هذا الاختبار بشكل أساسي لتقصّي البلوغ المبكّر.

1. يحرّض حقن GnRH (Décapeptide) وريدياً ارتفاعاً في هرمون FSH يزيد عن ارتفاع LH في مرحلة ما قبل البلوغ.

2. بينما يحدث العكس وتتخطى ذروة LH ذروة FSH ابتداءً من المرحلة الثانية لتصنيف Tanner.

- ومع ذلك فإننا لا نستطيع الوثوق بهذه النتائج تماماً للأسباب الفيزيولوجية التي رأيناها سابقاً. ولا يجب استبعاد البلوغ المبكر عندما لا ترتفع القيم البلازمية لـ LH بالشكل المنتظر.
- في حالة البلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأقناد يبرهن عدم حدوث ارتفاع FSH و LH بعد التحريض بـ LHRH على أن البلوغ المبكر يتطور بشكل مستقل عن المحور الموجه للأقناد.

III - التصوير:

أ - التصوير العصبي الشعاعي:

- منذ استعمال التصوير الطبقي المحوري C.T.SCAN اختفى الخطر في أن يتطور الورم في المنطقة المهادية – النخامية سراً ومع ذلك استبدلت هذه الطريقة التصوير بالرنين المغناطيسي Imogerie par résonance magnétique (MRI) الذي تقدم صوره تميزاً أفضل بكثير من C.T.SCAN.
- إن الأورام الأكثر شيوعاً التي تسبب البلوغ المبكر هي الورم الدبقي للتصالب gliomes du chiasmas والأورام المشوبة الوطائيةhamartomes hypothalamiques.

ب - تصوير الحوض بالإيكوغرافي :

- يتم إجراء تصوير الحوض بالإيكوغرافي روتينياً اليوم، ويتطلب أن تكون المثانة ممتلئة repletion vesicale حتى نتمكن من الحصول على أفضل القياسات للرحم والمبيضين.
- إن العلامات التي تدل على التشرّب الهرموني impregnation hormonale في بداية البلوغ هي التالية:

– يكون طول الرحم أكثر من 35 mm وثخانة جسم الرحم أكثر من 1 cm ونسبة الجسم/العنق أكبر من 1 ويكون للرحم شكل الكمثرى ويظهر خط للتفريغ ligne de vacuité.

- يصبح طول المبيضين 2.5-2 cm اعتباراً من عمر 6 سنوات، ويكون لهما أحياناً مظهر جريبي صغير microfoliculaire فيزيولوجي ويشير المحور المبيضي الذي يزيد على 3 cm أو الحجم المبيضي الذي يزيد على $3\ cm^3$ مع وجود الجريبات إلى بدء البلوغ.
- لكن لا تعتبر الإثباتات السابقة constatation شرعية إلا مع الخبرة العملية المتأتية من التصوير الشعاعي للأطفال الذي يوجد في عدد قليل جداً من المراكز المتخصصة.
- يتيح تكرار الفحص في حال الشك بالبلوغ المبكر تقدير درجة التشرب الأستروجيني impregnation oestrgénique بمساعدة معطيات تصوير الإيكوغرافي والمعطيات الهرمونية ومعطيات مخططات النمو المتعلقة بالنمو التي لدينا. بالإضافة إلى ذلك نستطيع بواسطة تصوير الحوض بالإيكوغرافي ملاحظة الأورام المبيضية المفرزة للأستروجين، كما يمكن أن نلاحظ أن الأكياس الجريبية Kystes folliculaires شائعة جداً في حالة البلوغ المبكر غامض السبب وفي تناذر McCune-Albright.

IV - الأسباب المرضية:

أ - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر المركزي (المعتمد على موجهات الأقناد):

1- البلوغ المبكر غامض السبب:

- يشير الجدول (2.1) إلى تتالي تكرار البلوغ المبكر الغامض السبب والعضوي ذي المنشأ المركزي، ونلاحظ من الجدول سيطرة البلوغ المبكر الغامض الأسباب لدى الفتيات. وعلى العكس يسيطر البلوغ المبكر الناتج عن الأسباب العضوية للجهاز العصبي المركزي لدى الجنس الذكري.

أ - الفيزيولوجي المرضية للبلوغ المبكر غامض السبب:

- تتعلق بالعوامل الغدية الصماوية العصبية والعوامل التغذوية وقد استفاد علم غدد الصم العصبي من الدراسات التجريبية عند الحيوانات وخاصة الدراسات التي قدمتها مجموعة Kanbil ومجموعة Bourguignon.

الجدول (2.1) تواتر الإصابة بالبلوغ المبكر غامض السبب والبلوغ المبكر العضوي (نتيجة أسباب عصبية قابلة للكشف) بحسب دراسة أجريت في باريس وكاليفورنيا وسان فرانسيسكو

المرضى الأطفال (باريس)	غامض السبب	عضوي	مجموع الحالات	غامض السبب %
فتيات	169	72	241	71.7
فتيان	15	38	53	28.3

UCSF (جامعتي كاليفورنيا وسان فرانسيسكو)

المرضى الأطفال (UCSF)	غامض السبب	عضوي	مجموع الحالات	غامض السبب %
فتيات	121	26	177	68.4
فتيان	13	43	56	23.2

- يحثُّ GnRH على إفراز LH بشكل دفعات أثناء النوم في المرحلة 2 من تصنيف Tanner. أما في نهاية البلوغ فيستوي إفراز LH على مدار اليوم، وتبدو هذه الظاهرة الغدية العصبية مستقلة عن نشاط الخصية أو المبيض.
- مؤخراً تمكن Apter وفريقه من تحديد عمل مولدات قمم إفراز GnRH عند الفتيات الطبيعيات بعمر من 7 إلى 18 سنة.

1. قبل البلوغ تحدث أثناء النوم قمم لـــ FSH وLH وهي تُلْغَى بفعل ضواد antagoiste GnRH.
2. أما عند حدوث البلوغ فتزيد قمم Pics الـــ LH حدة و عدداً.

- يعتمد إفراز LH في كل الأعمار على GnRH، بينما العكس هو الصحيح بالنسبة لتنظيم FSH الذي يتناقص اعتماد تنظيمه على GnRH شيئاً فشيئاً مع تطور وظيفة المبيض.
- لقد تم تحديد مكان مولّدات ذورة GnRH تشريحياً في العصبونات المفرزة لـــ GnRH في وطاء الفأر، ومن المحتمل أنها تتوضع في النواة المحدبة noyau arqée ويتمثل دورها في تعديل الفعالية الإفرازية في القسم قبل المشبكي présynaptique لمحاور GnRH.
- إذاً المواد التي تؤثر في تفعيل مولّد قمم GnRH، متعددة (نواقل عصبية، ببتيدات عصبية، ستيروئيدات). وهي تعمل بطرق مختلفة يمكن اختصارها بالآلية المثبطة (دور

مثبط مسيطر لحمض غاما أمينو بوتيريك acide gammd amino butyrique أو GABA) والآلية المفعّلة، والآلية المختلطة mixte (المثبطة والمفعّلة في نفس الوقت). يمثل الشكل (2.1) طريقة العمل العصبية والغدية الصماوية التي تُطلِق البلوغ.

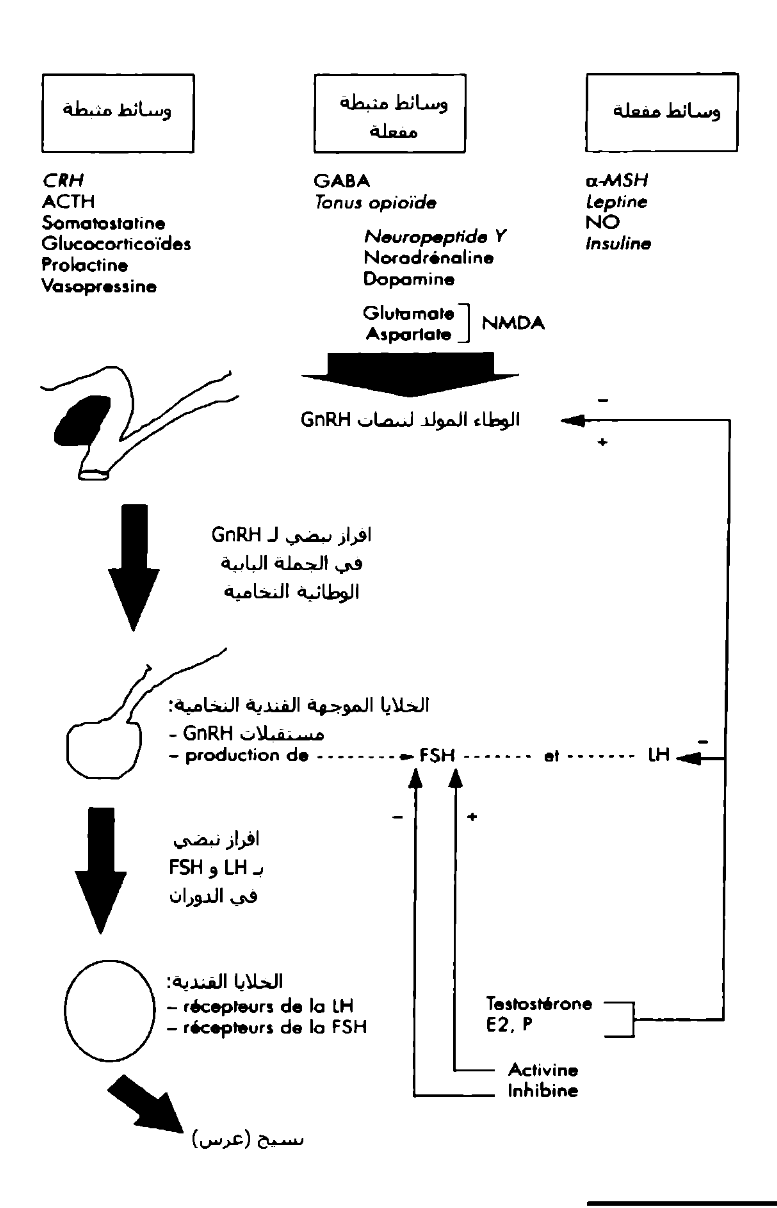
- ضمن المجموعة المختلطة (أي المثبطة والمفعّلة معاً) نلاحظ وجود الغلوتامات Glutamate الذي يقوم بدور الحمض الأميني المحرّض أو المفعل، وذلك بارتباطه مع مستقبله الخاص récepteur N-méthy1-D-aspartate أو NMDA توضح الدور المزدوج:

1. تنشيط إفراز GnRH عند الحيوان البالغ حتى ولو كان مخصياً caster.
2. تثبيط إفراز GnRH لدى الحيوانات قبل البلوغ prépuberté. وبشكل مبسط يرتبط تحريض حدوث البلوغ بانخفاض فعالية المواد المثبطة.

- سريرياً عند الإنسان نلاحظ حدوث البلوغ المبكر عند الفتيات الصغار، والذي يتراجع بعد ذلك بشكل تلقائي؛ حيث إنه من الممكن أن نتصور أن حدوث انخفاض عابر trunsitoire للمواد المثبطة قد أدى إلى حدوث البلوغ المبكّر.

ب - دور التغذية والبلوغ المبكّر لدى الأطفال:

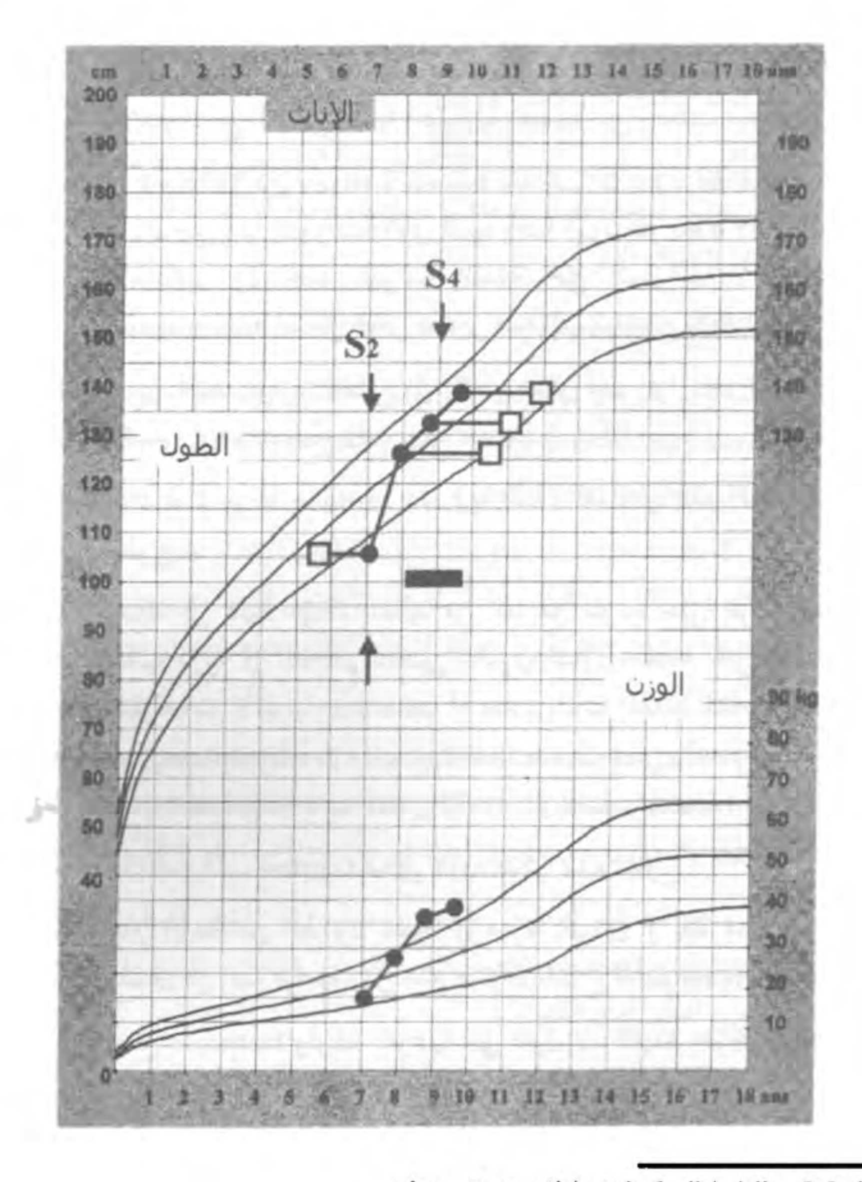
- وفقاً للدراسة يتكرر البلوغ بنسبة 13 إلى 20% وقد لوحظ العديد من الأمور:
- ندرة الحالة عند الذكور وسرعة استرداد الطول والوزن والانطلاق السريع للبلوغ عند معالجة هؤلاء الأطفال.
- يكون النضج العظمي سريعاً جداً مؤدياً إلى توقع طول نهائي ناقص كما هو موضح بالشكل (2.2).
- من الضروري أن نقوم بمتابعة هؤلاء الأطفال كل 3 أشهر، حتى ولو كان يبدو أنهم يحافظون على كتلتهم الدهنية، وذلك لأن التطور في فترة البلوغ والنضج العظمي يمكن أن يحدثا بشكل سريع.
- إضافة إلى ذلك تشير الملاحظات الناتجة عن الدراسات في هذا المجال أن الخطر الأعظمي لظهور الصفات الجنسية الثانوية هو بين عمر 4-8 سنوات.



الشكل 1-2 : محور الوطاء-النخامى-الأقناد (المناسل).

- يمارس العديد من الوسائط تأثيراً مثبطاً أو محرضاً أو متغيراً (مثبط ومحرّض) بحسب الشروط التجريبية.
- فمثلاً يمارس حمض gamma-amino-butyrique(GABA) غالباً تأثيراً مثبطاً بينما يمارس الحمضان الأمينيان glutamate وAspartate تأثيراً محرضاً بتواسط مستقبلات N-méthyl-D-Aspartate (NMDA).
- وكذلك بالنسبة للنورأدرينالين Noradrénaline والببتيد العصبي Y (neuropéptide Y) وهما غالباً محرّضان.
- كما تسهم آلية التنظيم الغذائي (آلية الجوع والشبع) في خلق رابط بين التغذية وحدوث البلوغ :

E: الاستراديول، P: البروجسترون.



الشكل 2-2 : البلوغ المبكر لدى فتاة بعمر 7 سنوات.

- **في سنة واحدة كانت سرعة النمو 22cm وتطور النضج العظمي 5 سنوات تقريباً!**
- **أدت المعالجة بمماثل لـ LHRH (أ) إلى تثبيت معدل النمو وتم إيقاف المعالجة عندما أصبح العمر العظمي (u) 12 سنة.**
- **لاحظ أن نسبة الوزن\الطول كانت طبيعية في النهاية وأن اكتساب الوزن كان بمقدار 10 kg في الأشهر الـ 12 الأولى وأكثر من 20 kg في سنتين.**
- **S: مراحل Tanner (stades) في نمو الثدي.**

- توضح أسباب البلوغ المبكر هذه دور العوامل التغذوية في انطلاق البلوغ بالاشتراك مع العوامل الغدية الصماوية العصبية التي وصفت سابقاً.
- في عام 1970 قال Frisch وRevelle بأنه يجب أن يكون للفتاة مستوى معين من الوزن حتى تبدأ الدورات الأولى لديها وهذا الوزن هو 47.8 kg + 0.5 kg عند الأمريكيين ولم تجدد الدراسة القديمة حتى السنوات الأخيرة حيث قام Bourguignon بشكل خاص بتطوير هذه الدراسة على الأطفال.
- يؤدي تحديد الوارد الغذائي إلى إنقاص تواتر قمم إفراز LH وإلى تأخر النضج الجنسي. ويتم تصحيح ذلك بإصلاح التغذية بشكل سريع.
- هناك فترة حرجة critique يؤثر فيها إعطاء الغذاء أو عدم إعطائه على انطلاق البلوغ.
- إضافة إلى ذلك فهناك العديد من العوامل المؤثرة على إفراز GnRH والتي تلعب دوراً في التحكم العصبي الحيوي لتناول الطعام على مستوى الوطاء كالمركبات الأفيونية Opioïdes أو CRH (المادة المطلقة للمحرض الكوريتزوني substance libératrice de le corticostimuline) وMSH- و الببتيد العصبي neuropéptide Y Y (NPY) والإنسولين و الليبتين Leptine (شكل 2.1).
- أما بالنسبة لـ Leptine فيظهر دوره مبكراً ببدء البلوغ.
- يعاني الأشخاص المصابون بطفرة في مورثة الليبتين أو بطفرة في مورثة مستقبل الليبتين من سمنة مرضية ومن عدم حدوث البلوغ لديهم impubérisme.
- وضع Matkovic وفريقه الفرضية التي تقول بأن القيمة الحرجة للبتين الجائل في الدوران المقدرة بـ 12 نانو غرام/مل تعتبر ضرورية لبدء البلوغ عند الفتاة بينما تسبق زيادة كبيرة في قيمة الليبتين الجائلة حدوث البلوغ عند الفتى وقد أثبت فريق بالميرت أن تراكيز اللبتين تتغير أثناء مرحلة البلوغ.
- ففي مجموعة تتألف من 55 فتاة مصابة بالبلوغ المبكر المركزي كانت قيم اللبتين أكثر ارتفاعاً منها في مجموعة شاهدة Témoin حتى عند الأخذ بالاعتبار مراحل تصنيف Tanner السريرية ودلالة البدانة BMI. ولم يلاحظ هذا الفارق في تركيز الليبتين عند الذكور.

- يؤثر الليبتين عند الحيوانات في بدء النضج الجنسي حيث يسرِّع إعطاء هذا الهرمون النضج عند إناث الفئران.
- إن أهمية دور الليبتين ليست واضحة في الوقت الراهن، ولا يعرف بالضبط هل له دور عدّاد **marqueur** أم معدِّل **modulateur** أم أنه يتدخل بشكل مباشر في المهاد لإطلاق البلوغ.

ج - الاصطناع (Synthése):

- هناك فرق كبير في تظاهرات البلوغ بين الجنسين وهذا ما ندعوه **dimorphism sexual** حيث تختلف فيزيولوجية تطور وظيفة المحور: الوطائي – النخامي – القندي بشكل عميق بين الفتاة والصبي.
- لقد لاحظ الباحثون أن الدورات الطمثية لدى الإناث تظهر بشكل مبكر أكثر فأكثر منذ أكثر من قرن وقد أثبّت هذا الأمر من قبل السريريين في العشرين سنة الماضية حيث لوحظ تكرر متزايد للبلوغ المبكر **précoce** أو **hâtive** بين سن 7 و9 سنوات.
- على العكس من ذلك عند الذكور حيث إنه على الرغم من عدم وجود دلائل على ذلك، فليست هناك قناعة بحدوث البلوغ أبكر شيئاً فشيئاً لدى الفتى بل إن الأطباء يلاحظون عند الفتيان زيادة في حالات تأخر البلوغ البسيط.
- تعتبر حالات البلوغ المبكر غامض السبب ونمو الشعر المبكر في منطقة العانة **pubarche précoce** خاصة عند الفتيات، شائعة و نادراً ما تتظاهر حالات البلوغ المبكر لدى الفتيان.
- يدعو القهم العصابي **anoréxi mentale** وترافقه بتأخر البلوغ إلى التفكير بأن للعوامل النفسية العاطفية و الغدية الصماوية العصبية والغذائية دوراً حاسماً لدى الجنس المؤنث.

2- البلوغ المبكر العضوي:

- إن الأسباب العصبية سائدة لدى الصبيان ويجب أن نبحث عنها بشكل منهجي بالرنين المغناطيسي **MRI**، ونلاحظ هذه الأسباب في الجدول **(2.2)**:

جدول 2-2 البلوغ المبكر العضوي وإصابات الجهاز العصبي المركزي (SNC) مع الاختلاطات المشاهدة لدى مجموعتين من الأطفال في دراستين منفصلتين، الأولى في مشفى الأطفال في باريس والثانية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو (UCSF)

إصابات SNC	باريس	سان فرانسيسكو	مجموع الحالات	النسبة المئوية الحالات %
ورم دبقي gliome	23	6	29	25.9
ورم مشوب Hamartome	10	6	16	14.3
ورم الخلايا النجمية Astrocytome	4	8	12	10.7
ورم قحفي بلعومي craniopharyngiome	1	2	3	2.7
استقاء الرأس Hydrocéphalie	24	11	35	31.2
أكياس عنكبوتية Kystés arachnoïdiens	8	3	11	9.2
أورام مفرزة لـ *Tumeurs sécrétant HCG	2	4	6	5.4
بعد المعالجة الإشعاعية *Postrodio thérapie	23	-	-	-
مجموع الحالات	72	40	112	

* *HCG: هو موجه الأقناد المشيمي البشري human chorionic gonadotopin.*

* *Postrodio thérapie: البلوغ المبكر التالي للمعالجة الإشعاعية radiothérapie، لم تتم دراسته في سان فرانسيسكو ولم يُدرج في النسبة المئوية للحالات وهو يمثل 24% من الحالات في المجموعة الفرنسية.*

- تمثل الأورام المشوبة في الوطاء **hamartomes hyothalamiques** **14.3%** من الأسباب المركزية للبلوغ المبكر (جدول **2-2**) وتكشف أحياناً قبل عمر السنة نتيجة الأعراض السريرية المميزة كنوبات الضحك القصيرة والمتكررة (بشكل نوبات هيستيرية) والصرع **comitialité**.
- إن آلية البلوغ المبكر مميزة حيث يبدو أنه يوجد أورام هاجرة مولدة **ectopique générateur** بالإضافة إلى محاور مسؤولة عن إطلاق **GnRH** متوضعة في داخل الارتفاع المتوسط في الدماغ **éminence médiane**.
- إن الفرضية الأكثر احتمالاً هي إلغاء العوامل المثبطة الغدية الصماوية - العصبية **neuroendocrinien** للمحور الوطائي - النخامي - القندي وتسمح التقنيات الحديثة في الجراحة العصبية للوطاء بإزالة الورم في الحالات الشديدة.

ب - الأسباب المرضية للبلوغ المبكر الغير المعتمد على موجهات الأقناد:

يقدم الجدول 3-2 الأسباب المرضية للبلوغ المبكر.

1- *البلوغ المبكر في تناذر McCune-Albright (MCA):*

- يتميز تناذر MCA بالثلاثية التقليدية:
  - بقع جلدية بلون (القهوة بالحليب) Café au lait.
  - سوء تصنع ليفي يصيب عظاماً متعددة.
  - فرط نشاط الغدد الصماوية.
  - نادراً ما يحدث نشاط جنسي مبكر précocité sexuelle عند المصابين بالبلوغ المبكر.
- إن الإصابة الجلدية تكون بشكل بقع بنية غامقة نوعاً ما وذات قياسات مختلفة و مهدّبة effrangés وتصيب كل الجلد بما فيه الوجه، وبشكل خاص المنطقة القطنية العجزية lombo-sacré.
- قد تظهر أحياناً بعد ظهور العلامات الأولى للبلوغ المبكر مما يُسهل التشخيص.
- تتوضع الإصابة العظمية إما على العظام الطويلة (غالباً على عنق الفخذ وتبدو من صورته فجوات لا تزول)، أو في أسفل القحف حيث تأخذ الإصابة شكلاً كثيفاً كزغب القطن cotonneux وهناك خطر انضغاط العصب البصري.
- يحدث البلوغ المبكر في 35 - 50% من حالات تناذر MCA وهي نادرة لدى الفتيان وعملياً لُوحظَ شكلان سريريان لدى الفتيات الصغار:

أ) شكل قليل التطور بدون وجود آفات مرئية في الصورة الايكوغرافية للمبيض، كما يوجد تقدم بسيط في العمر العظمي.

ب) شكل شديد يترافق بجنسية مبكرة précocité sexuelle تشاهد غالباً لدى الرضع أو حديثي الولادة مع أكياس مبيضية ناكسة récidivant وزيادة في العمر العظمي كبيرة في الطول مؤدية إلى تناقص الطول النهائي.

- لقد وصفت أمراض أخرى غدية كفرط نشاط الدرق وفرط الكورتيزونية وفرط السوماتوتروبين hypersomatotropisme و الخرع و نقص فوسفات الدم.

جدول 3-2 : أسباب البلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأقناد

1- أسباب البلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأقناد لدى الجنسين:

الفتى: إنتاج الاندروجينات من الأقناد (المناسل):

- أورام مفرزة لـ HCG.
- التسمم بالتستوستيرون Testotoxicose.
- ورم غدي في خلايا ليديغ adénomes leydigiens.
- تناذر McCune-Albright.
- قصور الدرق البدئي المكتسب Hypothroïdie primaire acquise.

الفتى: إنتاج الاندروجينات من خارج الأقناد exhagonadique:

- حصار إنزيمي لإنزيم 21-hydroxylase (CYP12) وإنزيم 11B-hydroxylase (CYP11B1)
- ورم قشر الكظر corticosurénalome.
- ورم غدي مسبب للذكورة adénome virilisant.
- مقاومة للقشريات السكرية Résistance aux glucocorticoïdes.
- إعطاء الأندروجينات ذات المنشأ الخارجي.

الفتيات: إنتاج الأستروجينات من الأقناد:

- تناذر MCA.
- أكياس مبيضية Kystes ovariens.
- أورام مبيضية مفرزة.
- قصور الدرق البدئي المكتسب
- تناذر مفرز لـ HCG
- تناذر: Peutz-Jeghers.

الفتيات: إنتاج الأستروجينات من خارج الأقناد:

- ورم قشر الكظر.
- إعطاء الاستروجينات خارجية المنشأ.

2- أسباب البلوغ المبكر الكاذب الغير معتمد على موجهات الأقناد:

الفتى: التأنُّث Féminisation:

- ورم قشر الكظر
- أورام الخصية Tumeur testiculaire
- تناذر Peutz-Jeghers
- التعرض لاستروجينات خارجية المنشأ.

جدول 3-2 : /تابع/

الفتاة: الاسترجال virilisation:

- حصار إنزيمي لإنزيم 21-hydroxylase (CYP21) وإنزيم 11B-hydroxylase (CYP11B1)
- حصار إنزيمي لإنزيم 3β-hydroxy stéroïde déhydrogénase
- ورم مبيضي (ورم مذكّر arrhénoblastome)
- مقاومة القشريات السكرية
- التعرض لأندروجينات خارجية المنشأ.

- كل ذلك يزيد الأمر تعقيداً في تفسير و فهم زيادة الطول في البلوغ المبكر وفي الاستجابة للعلاج بمثبطات إنزيم **aromatase**.
- عندما تترافق الأمراض الغدية مع إصابة عظمية منتشرة فإن تناذر **MCA** يتطور إلى مرض مزمن يسبب العجز ويؤثر على الحياة نفسها.
- ترتكز الاستقصاءات الهرمونية على اختبار **LHRH** حيث لا يحدث ارتفاع في **FSH** و**LH** وهذا ما يميز استقلالية المبيضين، على العكس يرتفع استراديول البلازما حتى في غياب الإصابة الجلدية والعظمية وتدعونا هذه النتائج إلى التفكير بتناذر **MCA** . وهذا ما رأيناه عند رضيع يبلغ من العمر **6** أشهر ظهرت لديه بقع جلدية في المنطقة القطنية العجزية في عمر سنتين.
- تتوضع الطفرة التي تسبب تناذر **MCA** على مستوى الأكسون **8** (**exon8**) في المورثة **α s** وهي مسؤولة عن استبدال الأرجنين على المرمزة **codon 201** بالسيستئين أو الهيستدين. ويؤدي ذلك إلى خلل في وظيفة البروتين **G**، مما يؤدي إلى تعدد الإصابات في الغدد الصم لهذا التناذر.
- إن البحث عن هذه الطفرة ضروري بشكل خاص في المبيض حيث لاحظ فريق لومبروسو وجود الطفرة في **5** حالات من ستة، ويمكن البحث عنها أيضاً في العظام والجلد، وتكتشف بشكل أندر في الدم.
- من المؤكد وجود حالات متخالفة اللواقح **hétérogénéité** في تناذر **MCA** لأنه لم تستطيع التقنيات الحديثة أن تجد الطفرة دائماً. ومثال على ذلك إحدى مريضاتنا التي قمنا بفحص سائل الأكياس الجريبية الناكسة لديها لمرتين متتاليتين دون نجاح.

- على العكس من ذلك وُجدت الطفرة لدى الفتيات المصابات بالبلوغ المبكر الناتج عن الإصابة المبيضية المفردة Autonomie ovarienne دون وجود تظاهرات أخرى، مما يشير إلى تناذر MCA.
- قد لا يمكن العثور على طفرة MCA دائماً في النسج المدروسة وذلك إما بسبب توزعها الفسيفسائي في النسج المدروسة، أو ربما بسبب شذوذات وراثية أخرى مسؤولة (إصابة تحت الوحدات sous-unités للبروتين G....)

2- *الأكياس المبيضية المفردة Kystes Ovariens Autonomes:*

- تفرز الأكياس الجريبية الناكسة récidivant الأستروجين الذي قد يسبب البلوغ المبكر عند الفتاة الذي يتظاهر غالباً بغزارة طمث ménoragie
- يحتمل حدوث طفرة تقوم بتحريض متتابع Constitutive لمستقبل FSH بطريقة مماثلة لما تحدثه طفرة MCA .

3- *التسمم بالتستوستيرون Testotocxicose:*

- إن التسمم بالتستوسترون أو البلوغ المبكر العائلي غير المعتمد على موجهات الأقناد عند الفتيان مسؤول عن البلوغ المبكر متماثل الجنس isosexuelle.
- تظهر أعراض الاسترجال virilisation المبكر (نمو الأشعار ونمو القضيب وحب الشباب) التي تتناقض مع النمو الضعيف للخصيتين ويحدث ذلك لدى الفتى على الأغلب في عمر 2-7 سنوات.
- لقد وصفت أعراض سريرية أيضاً لدى حديثي الولادة néonatale.
- تساوي قيم التستوسترون القيم المشاهدة عند البلوغ، بينما تكون قيم FSH وLH منخفضة ولا تستجيب لـ LHRH.
- لقد تبين في عام 1993 حصول تنشيط متتابع لمستقبل LH، وذلك نتيجة طفرة في مورثة مستقبل LH، وهذا ما يسبب التسمم بالتستوستيرون.
- إن الطفرات هي المسؤولة عن التبيغ transduction أو النقل المستمر للإشارة داخل الخلية وبالتالي إنتاج التستوسترون من قبل خلايا ليدنغ.

- لا يؤدي هذا الشذوذ الوراثي إلى حدوث البلوغ المبكر لدى الإناث حيث يعتمد اصطناع الستيروئيدات في المبيض على FSH وLH.
- يحدث تفعيل المحور الموجه للأقناد في مرحلة البلوغ بشكل طبيعي، ولكن الأشخاص المصابين يصبحون عقيمين عند اكتمال البلوغ.

4- أورام خلايا ليديغ Tumeurs Leydigiennes:

- إن هذه الأورام مسؤولة عن البلوغ المبكر مثلي الجنس isosexuelle.
- أعراض الإصابة بها هي الاسترجال المبكر (نمو الشعر ونمو القضيب وحب الشباب acne) وكذلك نمو الخصيتين بشكل غير متناظر asymétrique بين عمر 3-8 سنوات، مما يلفت الانتباه.
- تماثل قيم التستوسترون الملاحظة قيم تستوسترون البلوغ الطبيعي، بينما تكون موجهات الأقناد منخفضة ولا تستجيب لـــ LHRH.
- لا تُكتشف أورام Leydig بالجس غالباً، لأنها في أكثر الأحيان أورام صغيرة لا تقيس سوى عدة ملليمترات، بينما يمكن أن يظهر الإيكوغرافي أحياناً أوراماً ناقصة الصدى.
- يمكن تأكيد التشخيص بخزع الخصية، ولكن يبقى مع ذلك إجراء استئصال الخصية ضرورياً orchidectomie، حيث إن الورم صغير جداً ولا يمكن عزله من النسيج الخصوي السليم.
- عند الطفل يكون الورم عادة سليماً bénigne، بينما قد يكون خبيثاً maligne لدى البالغ.
- يوضع التشخيص التفريقي لتميز ورم خلايا leydig عن التسمم بالتستوسترون والأورام المفرزة لـــ HCG أو لبقاء الخصية ضمن البطن inclusion testiculaire في فرط تصنع الكظر الولادية.
- لقد اكتشفت طفرات منشطة لتحت الوحدة α للبروتين G في بعض أورام خلايا ليديغ، وقد تكون الطفرات الجسدية المفعلة لمستقبل LH مسؤولة عن بعض الأورام الغدية لخلايا ليديغ adenomas leydigiens.

5 - *الأورام المفرزة لـ HCG:*

- تمثل الأورام المفرزة لـــ HCG 2% من أورام المناسل لدى الأطفال وهي مسؤولة عن البلوغ المبكر متماثل الجنس isosexuelle لدى الفتيان.
- إن العلامة التشخيصية الأولى التي تدعو لاستشارة الطبيب المختص هي الاسترجال virilisation المبكر (نمو الأشعار ونمو القضيب وحب الشباب acne) بينما يكون لدى الطفل خصى غير بالغة أو نامية بشكل بسيط.
- أما عند الفتاة فترتبط الأعراض بحجم الورم المسيطر (ضخامة كبدية hépatomégalie، أعراض تنفسية، حبن ascite)، كما يحدث نمو للأثداء بينما تحدث الشعرانية بدرجات متفاوتة.
- إن الأورام المفرزة لـــ HCG ذات توضع متوسطي médiane فهي قد توجد داخل الدماغ (في 33% من الحالات وأكثر ما تكون في الغدة الصنوبرية) أو في الأقناد (في أكثر من 50% من الحالات لدى الفتيات و10% من الحالات لدى الفتيان) أو في المنصف médiastinal، أو في الكبد (ورم مصوري كبدي مفرز للبروتين الجنيني الفا α فيتوبروتين ولـــ HCG).
- بالإضافة لذلك يمكن أن تؤدي الأورام الدماغية إلى الإصابة بالبيلة التفهه وتراجع الطول بسبب حصول نقص في موجهة النمو somatotrope وأخيراً فرط توتر داخل القحف.
- يقوم التشخيص على المعايرة المتكررة لـــ HCG حيث إن قيم HCG الجائلة في الدوران قد تكون منخفضة جداً أو مرتفعة بشكل نبضات.
- يرتفع التستوسترون لدى الصبي وأحياناً قد يرتفع فوق قيمه عند البالغ ويرتفع الاستراديول أيضاً لدى الفتاة بشكل بسيط، بينما تكون قيم موجهات الأقناد منخفضة ولا تستجيب لاختبار LHRH.
- يسمح إجراء التصوير بـــ C.T.Scan أو M.R.I بتحديد مكان الورم.
- إن التسمم بالتستوسترون هو التشخيص التفريقي الأول لدى الفتى.
- غالباً ما يترافق تناذر Klinefelter مع تطور الأورام المنصفية médistinal المفرزة لـــ HCG، وهذا ما يفسر ضرورة إجراء اللوحة الصبغية cerotype عند الفتى.

٧ - الأشكال الخاصة للبلوغ المبكر:

- إن البلوغ المبكر المترافق مع ظهور الصفات الجنسية الثانوية المحرِّض (مثل:التقدم في الطول والنضج العظمي) تعتبر تشخيصاً سريرياً.
- أحياناً، الأمر لا ينطبق على الأشكال غير الكاملة الأعراض. وهي شائعة، ولكنها أحياناً صعبة التشخيص.

أ - التشخيص المبكر للأثداء (التثدي المبكر):

- يشخَّص نمو الأثداء بسهولة حيث يتميز بالبروز المفرد **isolée** لبرعم ثديي أو لبرعمين لثديين غير مؤلمين لدى فتاة يقل عمرها عن 7 أعوام وبشكل خاص تكون اللعوتان الثديتان **aréoles mammaires** غير مصطبغتين ولا تنمو الأشعار الجنسية لدى الفتاة و بالنسبة للأعضاء التناسلية الخارجية (الأشفار) **vulve** فإن لها مظهر طفولي كما هو الحال قبل البلوغ.
- هناك فترتان شائعتان لحدوث النمو المبكر للأثداء:

أ) عند الرضع قبل عمر السنتين حيث يحدث النمو المبكر بُعيد الولادة أو خلال الأشهر الأولى من الحياة ولكنه يختفي قبل عمر السنتين وقد وصفت تغيرات دورية في حجم الثدي.

ب) بين عمر 5 سنوات و7 سنوات حيث يرتفع خطر حدوث البلوغ المبكر وقد وجد فريق فان وينتر أن نسبة حدوث الحالة في ولاية **Minnesota** كان بنسبة **100000/21** في السنة.

1- *عملياً، ما الفحوص المطلوبة؟*

- بسبب معرفتنا بتواتر حدوث النمو المبكر للأثداء فإننا ننصح بإجراء المراقبة السريرية كل 3 أشهر التي تسمح أن نتحقق من نمط تطور الأثداء و التحقق من عدم حدوث تقدم في العمر العظمي ومن التراجع التلقائي للبراعم الثديّة.
- أما في الحالات الأخرى أو في حال النمو الأكثر تأخراً للأثداء يُصَوَّر الحوض بالإيكوغرافي من أجل التحقق من أبعاد الرحم وقطر المبيضين الذي يكون أحياناً في الحدود العليا الطبيعية (**30 mm** طولاً). وقد لوحظ أحياناً وجود كيسات

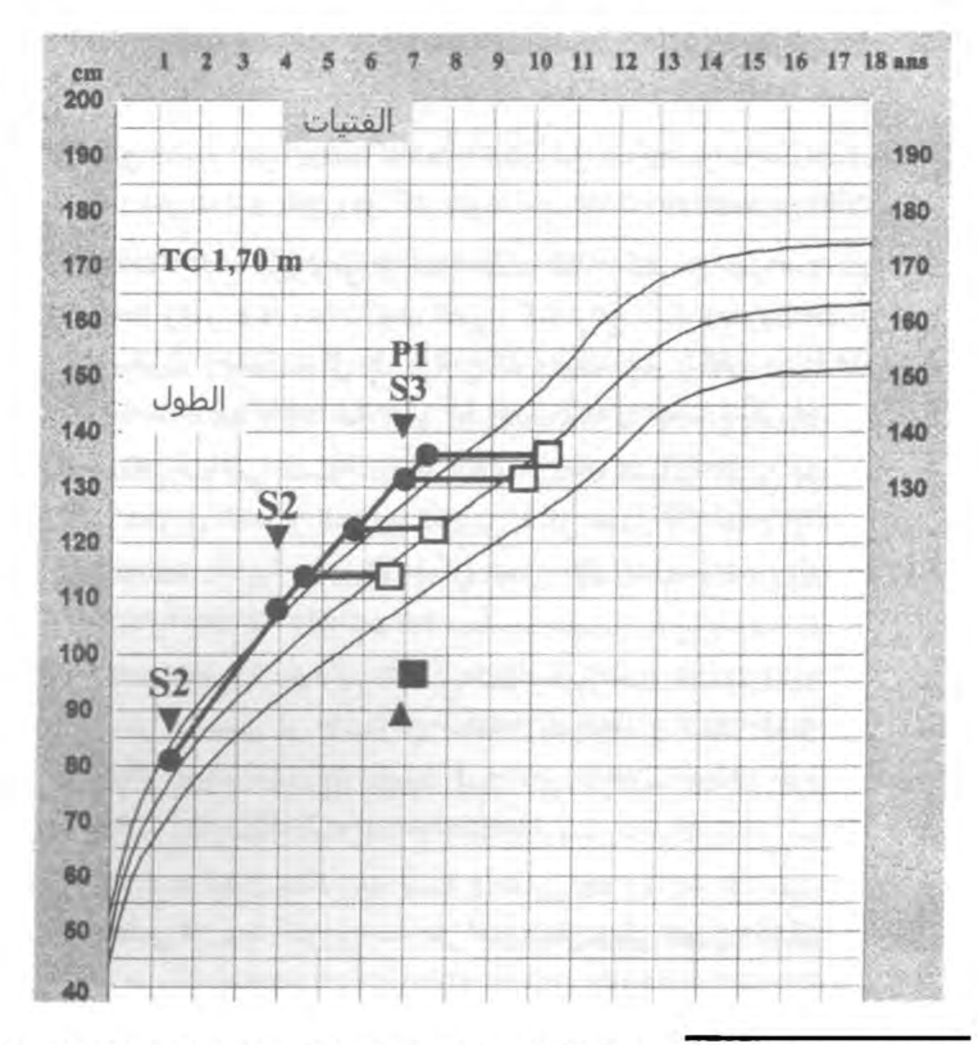
صغيرة حيث قد يكون السبب في النمو المبكر للأثداء هو وجود هذه الكيسات المبيضية.

2- الاستقصاءات الهرمونية:

- تكمل صورة الإيكوغرافي للرحم والمبيض في حال الشك بأن الحالة تقتصر فقط على نمو مفرد مبكر للأثداء.
- تكون قيم الاستراديول أقل من 15 بيكو غرام/مل، ولكن الذي يميز النمو المبكر للأثداء هو ارتفاع FSH عن قيمته الأساسية (القاعدية) حيث إن قمته أعلى بكثير من قمة LH بعد التحريض بـــ LHRH. ويتيح ذلك كله، بالإضافة لمعطيات صورالإيكوغرافي، استبعاد أو تأكيد البلوغ المبكر الحقيقي.
- كما لم تشر الدراسات الطويلة الأمد لحالات ظهور الأثداء المبكر إلى وجود خطر الإصابة بسرطان الثدي.

3 - أشكال العبور من التثدي المبكر المفرد إلى البلوغ المبكر الحقيقي:

- لاحظ جميع السريريين وجود حالات من النمو المبكر للأثداء الذي تتراجع تلقائياً وهناك حالات أخرى من التثدي المبكر thélarche précoce تتطور بشكل ثانوي إلى بلوغ مبكر حقيقي.
- إن نمو الأثداء هو الصفة الجنسية الثانوية والوحيدة التي تلاحظ أثناء الطفولة، و يمكن أن تترافق بتقدم في الطول والعمر العظمي.
- يجب أن نبحث بشكل منتظم لدى الفتيات عن العلامات الأولى للخطر خاصة زيادة الطول غير الطبيعية وحصول تقدم في العمر العظمي.
- في الحالات التي يتم فيها الانتقال من النمو المبكر للأثداء إلى الأشكال المتطورة من البلوغ المبكر الحقيقي تُعتبر فحوص الغدد الصم وتصوير الرحم والمبيضين بالإيكوغرافي ضرورية جداً ولا غنى عنها من أجل تقدير درجة تطور البلوغ وبالتالي تحديد استطباب المعالجة بمماثلات analogue لـــ LHRH.



شكل 3-2: الانتقال من النمو المبكر للأثداء thélarche précoce إلى البلوغ المبكر puberté précoce

- يبدأ نمو الثديين بعمر 15 شهراً.
- يتسارع النمو والنضج العظمي في عمر 4 سنوات ونصف، حيث يتقدم العمر العظمي بسنتين نسبة إلى عمر المصابة.
- في عمر 6 سنوات و9 أشهر يزداد حجم الثديين ويتسارع النضج العظمي، حيث نبدأ بالمعالجة بمماثل analogue لـ LHRH.
- لوحظ عدم نمو الأشعار في منطقة العانة pilosité pubienne (P).
- تمثل (S) مراحل تصنيف Tanner لنمو الأثداء.
- TC الطول الهدف Taille Cible.

ب - النمو المبكر للأشعار الجنسية (نمو أشعار العانة المبكر أو نشاط الكظر المبكر):

- يعني الظهور المفرد isolée للأشعار الجنسية قبل عمر 8 سنوات عند الفتاة وقبل عمر 10 سنوات لدى الفتى وهو أكثر شيوعاً لدى الإناث (70-80% من الحالات).
- يحدث ارتفاع فيزيولوجي في أندروجينات قشر الكظر في عمر 6-7 سنوات لدى الفتاة وعمر 8-9 سنوات لدى الصبي، كما ترتفع نسبة الستيروئيدات التي يفرزها المبيض أو الخصية بشكل تالٍ لارتفاع أندروجينات قشر الكظر، وعادة هذا الارتفاع صامت سريرياً mute. ولا تزال آلية ظهور الأشعار الجنسية المبكر غير معروفة.
- بشكل عام يتم الفحص بين عمر 3-7 سنوات للفتيات اللواتي يعانين من ظهور الأشعار في العانة أو الشفرين الكبيرين بشكل معتدل (المرحلة 2 أو 3 من تصنيف Tanner) الذي لم يتطور إلا بشكل ضئيل خلال عدة سنوات، وذلك في الأشكال الغامضة idiopathique من المرض.
- تترافق الشعرانية أحياناً بفرط تنسج البظر وظهور حب الشباب ancé وتعرق إبطي. ونادراً ما يسبق نمو الأشعار في منطقة الإبط نموها في منطقة العانة الذي نشاهده بشكل منتظم لدى كلا الجنسين في حالات الاعتلال الدماغي المزمنة، وأحياناً في بعض الحالات الاختلاجية Convulsivante.
- كما يزيد الطول بشكل عام بنسبة 0.5+ إلى DS 1+ (انحراف معياري)، أما العمر العظمي فلا يزيد أكثر من سنة على عمر الطفل ويبقى ثابتاً في الأشكال الغامضة من المرض.
- يهدف الاستقصاء الهرموني إلى عدة أمور، من أهمها استبعاد حصول فرط تنسج في قشر الكظر.
- يمكن أن يحدث ظهور الأشعار المبكر نتيجة لحصارين إنزيمين :
  - كعوز إنزيم 21-hydroxuylase و 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.
  - عوز إنزيم 11β hydroxylase يمكن أن يؤدي إلى الشعرانية نظرياً، ولكن لم تثبت أي دراسة على حد معرفتنا حصول هذا التثبيط.

1- *البحث عن سبب غير تقليدي لفرط تصنع قشر الكظر الخلقي نتيجة عوز إنزيم 21-hydroxuylase:*

- يمثل 5% من حالات نمو الشعر المبكر في أوربا و0-6% في الولايات المتحدة بحسب المنطقة.
- يتم إجراء اختبار بـ ACTH (Synacthéne®) ومعايرة 17-OH-progstérome بشكل أساسي.
- نعتبر الحالة مرضية عندما يحدث ارتفاع في 17-OH-P بمقدار أعلى من 30-45 nmol/l أو 10-15 ng/ml في الأزمنة 30 أو 60 دقيقة من الاختبار، وهذا ما يلاحظ في 20-50% من الحالات، أو ارتفاع بمقدار أعلى من 15 ng/ml في 95% من الحالات.
- يشير ارتفاع 17-OH-P إلى مقدار 7-10 ng/ml إلى أن الشخص المصاب متخالف اللواقح لمورثة 21-hydroxuylase، بينما تدل القيم الأقل من 2 ng/ml من 17-OH-P على استبعاد الشكل غير التقليدي لتثبيط إنزيم 21-hydroxuylase مع 97-100% من القيم الاحتمالية السلبية.
- قد لا تلاحظ أحياناً الأشكال غير التقليدية لفرط تصنع قشر الكظر إلا بعد البلوغ أمام الأعراض السريرية المتمثلة بالحيض المؤلم والشعرانية.

2- *مسؤولية التثبيط الإنزيمي لإنزيم : 3β-hydroxystéroïde déshdrogéanse (3β-HSD)*

- من الصعوبة أن نشرح ارتفاع مركب Δ5-prégenénes (وخاصة 17-OH-Δ5 prégnénolone) بعد إعطاء ACTH.
- بالنسبة للبعض يجب أن يتخطى هذا الارتفاع 10 أضعاف الاستجابة الطبيعية ليعتبر ذلك سبباً لظهور الأشعار العانية المبكر.
- تتوجه الدراسات الحديثة إلى كشف الشذوذات المورثية لدى المصاب على اعتبار أن الاستقصاءات الهرمونية ليست كافية.
- في عام 1994 اكتشف فريق مينودونكا وجود طفرة في المورثة Sβ-HSD من النمط الثاني type 2 لدى فتاة مصابة بالظهور المبكر للأشعار.

- في عائلة أخرى أدت الطفرة في المورثة إلى إصابة الأخوين بخنوثة كاذبة **pseudo-hermaphrodisme** أما الأختان المصابتان بنفس الطفرة فلم تظهر لديهما الأعراض السريرية.
- قامت المجموعة البحثية السابقة بفحص **8** فتيات مصابات بالبلوغ المبكر، لديهن ارتفاع **Δ5-prégnénes**، وتتوافق الأعراض الهرمونية لديهن مع أعراض عوز إنزيم **3β-HSD**، وقد وجد لدى اثنتين من الفتيات طفرة في مورثة إنزيم **3β-HSD**، بينما لم توجد هذه الطفرة لدى **50** شاهداً، ويجب فحص عدد أكبر من المرضى من أجل تأكيد ذلك.
- يجدر بالذكر أنه لا يمكن تأكيد عوز **3β-HSD** بالاستقصاءات الهرمونية فقط في حالة فتاة مصابة بالشعرانية المبكرة إلا صدفة.

3 - *أورام قشر الكظر:*

- نادرة لدى الأطفال، حيث يحدث لدى الفتيات فرط تنسج في البظر، وعند الصبيان تحدث زيادة في حجم الأعضاء الجنسية الخارجية.
- غالباً ما تكون الشعرانية الجنسية المبكرة هي العرض الأول الذي يدعو لاستشارة الطبيب.
- في حالة الإفراز المسيطر للأندروجينات من قشر الكظر (ورم غدي مذكر **adénomc virilisant**) يتقدم الطول والعمر العظمي بشكل سريع.
- أما في حالة ورم قشر الكظر الذي يحدث فيه فرط إفراز لأنواع الستيروئيدات الثلاثة (القشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية والأندروجينات) تكون سرعة النمو أبطأ، وتشير الأعراض السريرية إلى متلازمة **Cushing**.
- في هذه الأورام، تتخطى قيم الكورتيزول الحر في بول **24** ساعة أكثر من **80** ميكرو غرام، بينما يتجاوز **17-cétostérone** بشكل عام **10/mg/24 h**.
- كما تتخطى القيم البلاسمية للأندروجينات القيم التي نشاهدها في حال عوز إنزيم **21-hydroxuylase**.
- نستطيع بواسطة صورة الرنين المغناطيسي لقشر الكظر **M.R.I** و التصوير الطبقي المحوري **C.T.Scan** تحديد مكان الورم.

4- تشخيص نمو الأشعار الجنسية المبكر Pubarche أو النشاط المبكر لقشر الكظر adrénarche الغامض السبب:

- إذا لم نكتشف وجود أي من الأسباب السابقة نقول بأن الحالة التي أمامنا هي: نمو أشعارٍ مبكر أو نشاط مبكر لقشر الكظر ناتج عن سبب غامض.
- فرط النشاط المبكر لقشر الكظر هو السبب في فرط التصنيع أثناء الفترة ما قبل البلوغ، حيث يُلاحظ فرط نشاط في السيتوكروم P450C17a القشر كظري، ويشير déhydroépiandrostérone (SDHA) ذو المنشأ القشر كظري بشكل نوعي إلى الإصابة.
- حيث تزداد قيمه في الدم بالنسبة إلى العمر، وأحياناً تتخطى القيم الطبيعية و تتعدى مثيلاتها المشاهدة في المراحل الموافقة من تصنيف Tanner.
- تكون الستيروئيدات الأخرى (DHA و Δ4-androsténedione والتستوسترون) أقل ارتفاعاً.
- دُرس تطور الإصابة على المدى الطويل من قبل Ibanez في أسبانيا و Vidris في إيطاليا بشكل خاص، حيث لوحظ أن العمر الوسطي لنمو الثديين هو 9.7 سنة (لدى 69 فتاة)، وأن العمر الوسطي لظهور الدورات الأولى هو 12 سنة (لدى 49 فتاة)، وكان الطول النهائي لدى 38 فتاة هو 1.6 m وسطياً، وهو يزيد على طول الأم.
- إذاً إنذار قصر القامة في حالة نمو الأشعار Pubarche المبكر أو نمو الأشعار المبكر ليس سيئاً بالمقارنة مع حالة البلوغ المبكر غير المعالجة، حيث أوضحت بعض الدراسات أن الطول كان أقل من المتوقع.
- أشار Ibanez وفريقه إلى خطورة حدوث الشعرانية hirsutisme والكيسات المتعددة المبيضية Polykystose ovarienne بين عمر 13-15 سنة، وإلى أهمية المراقبة السريرية بالإيكوغرافي للمبيضين لدى البالغات اللواتي بدأت لديهن الدورات الطمثية.
- لقد دُرس خطر حدوث فرط أندروجيني hyperandrogénie من منشأ مبيضي لدى هؤلاء الفتيات، حيث وجدت علاقة إيجابية بين قيم SDHA وقيم -Δ4 androsténedione في حال تشخيص نمو الأشعار المبكر واستجابة 17-OH-P إلى مماثلات LHRH.

- إن الأشخاص الذين تحدث لديهم استجابة قوية لستيروئيدات قشر الكظر يعانون من احتمال خطر حدوث فرط أندروجيني مبيضي لديهم بعد البلوغ.
- تمت الإشارة إلى أعراض تحدث بشكل متأخر، كفرط الإنسولين والمقاومة للإنسولين التي ترتبط بدرجة فرط الأندروجينية، و كذلك خطر الإصابة المبكرة بالأمراض القلبية الوعائية.
- أخيراً توجد علاقة بين نقص الوزن عند الولادة وشدة الإصابة بنمو الأشعار المبكر.
- كما أثبتت أبحاث Ibanez ومجموعته ترافق صغر حجم الجنين مع نمو الأشعار الجنسية المبكر وخلل لوظيفة المبيضية وفرط الإنسولين واضطراب شحوم الدم dyslipidémic.
- إن النمو المبكر للأشعار الجنسية ليس له دائماً هذه الصورة البسيطة المعروفة في طب الغدد الصم.

VI - المعالجة:

أ - البلوغ المبكر المعتمد على موجهات الأقناد:

- تستعمل أدوية فعالة في معالجة البلوغ المبكر المركزي منذ أواسط الثمانيات.
- لقد حلت مماثلات LHRH مكان الميدروكسي بروجسترون médroxgyprogestérone و acétate de cyprotérone والمسمى تجاريا ®(Androcur).

1- دوائياً:

- إن LHRH أو GnRH الذي يفرزه المهاد هو ديكا ببتيد يحرض إفراز FSH وLH من النخامى، وقد تم اصطناع مماثلات صنعية لـ LHRH تسمى "مماثلات LHRH". وهي تعطى بالطريق العضلي triptoréline أو Décapeptyl®، أو بطريق تحت الجلد louproréline أو Enantone® وهي ذات تأثير مديد يتيح إعطاء الحقن كل 4 أسابيع.
- يقوم تأثيرها على ألفتها للمستقبلات الغشائية للخلايا المفرزة لـ FSH وLH، ويظهر التأثير الشاد agoniste لمماثلات LHRH في أنها تحث على الإفراز المطول والمكثف لـ FSH وخاصة لـ LH.

- يحدث الفعل المثبط لهذه المماثلات بسبب انعدام التحسس لها، حيث يحرض مماثل LHRH في البداية إفرازاً زائداً من FSH وLH، ولكن هذا التأثير يختفي بعد عدة أيام عندما تختفي التراكيز الجائلة في الدوران.
- إن مماثلات LHRH تثبط إفراز GnRH النبضي وتثبط تحرّر تحت الوحدة β لــ LH.
- قد يتبع الارتفاع المؤقت في موجهات الأقناد والملاحظ بعد الحقن الأولي حدوث نزف رحمي métrorragie.
- حالياً تتم دراسة Leuproréline ذي تحرر مديد الأمد حيث يحقن كل 3 ثلاثة أشهر، وهو حالياً في الطور السريري للتجربة.

2- *الاستطبابات العلاجية:*

- بدايةً، هناك العديد من الأمور التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار:
  1. عمر بداية البلوغ وتطور الخصائص الجنسية الثانوية.
  2. وجود بلوغ قابل للتراجع عفوياً.
  3. مدى سرعة تقدم الوزن والعمر العظمي وصعوبة تقدير الطول المتوقع.
  4. مدى الأذى النفسي والعاطفي الذي يتغير بحسب العائلة والمنطقة.

أ - خصائص القرار العلاجي:

- بما أن الهدف هو إيقاف إنتاج الستيروئيدات الجنسية، تستطب المعالجة في الحالات المتطورة للإصابة، خاصة عندما يتخطى العمر العظمي العمر الطولي وعندما تكتمل الخصائص الجنسية الثانوية.
- في هذه الحالة، تزيد نسبة إفراز LH/FSH بشكل عام على 0.6، وذلك عند إجراء اختبار LHRH، الأمر الذي يؤكد البلوغ التطوري.
- إن مدة المعالجة على الأقل سنتان. وعند بدء المعالجة عند الطفل الصغير، فإننا نستطيع أن نترك لأنفسنا استراحة علاجية بعد إعادة تقييم العمر العظمي إلى الوضع الطبيعي.
- وفقاً لتجربتنا لدى الأطفال، نؤكد على أن المعالجة ضرورية بغض النظر عن مدة العلاج.

- يُقرر إيقاف المعالجة بمماثلات LHRH عندما يبلغ العمر العظمي 12 سنة لدى الفتاة، و14 سنة لدى الفتى.
- بعد ذلك، تحدث استعادة محدودة لقفزة البلوغ، مع عدم زوال خطر حدوث نقص في الطول.

ب - **خصائص عدم اتخاذ القرار العلاجي:**

- في هذه الحالات يكون المريض بالضرورة فتاة.
- لا يمثل نمو الأثداء المبكر المفرد والنمو المبكر لأشعار العانة المفرد بذاهما استطباباً.

مع ذلك، وبشكل خاص يمكن أن يتطور النمو المبكر للأثداء المفرد باتجاه بلوغ مبكر.

- يجب في حال الشك أن نطلب المراقبة السريرية والشعاعية (الإيكوغرافي للمبيضين والعمر العظمي) والهرمونية من أجل أن نقرر ضرورة المعالجة.

ج - **الحالات الخاصة للبلوغ المبكر:**

- تشاهد بشكل شائع لدى الفتيات بعمر 7-9 سنوات وأقل بكثير لدى الفتيان بعمر 9-11 سنة، يوجد احتمالان عملياً:

1. الخصائص الجنسية متطورة بشكل بسيط (المرحلة الثانية لتصنيف Tanner) وذلــك أثناء إجراء الفحص للمرة الأولى، ولا يتخطى تقدم العمر العظمي العمــر الزمني السنة الواحدة والرحم غير محرَّض وذروة LH أقل من ذروة FSH. من الواجب مراقبة هؤلاء الأطفال كل 3 شهور.
2. الخصــائص الجنسية تتطور بشكل سريع (بلوغ انفجاري)، وفي هذه الحالة تستطب المعالجة.

3 - ***النتائج:***

أ - **التطور السريري والتغيرات الهرمونية:**

- يتراجع حجم الثديين وحجم الخصيتين بعد 3 أشهر من المعالجة.
- يجب الانتظار فترة 6 أشهر إلى سنة من أجل تقييم تراجع النمو للأثداء والتأثيرات على النضج العظمي.

- تعود قيم FSH وLH الناتجة عن التحريض بـــ LHRH، وكذلك قيم الاستراديول والتستوسترون إلى مستواها قبل البلوغ بعد ثلاثة أشهر من المعالجة.
- عملياً يكفي قياس القيم الأساسية (القاعدية) للاستراديول والتستوسترون من أجل تقييم فعالية المعالجة، ولا توجد تأثيرات جانبية للمعالجة.
- تلاحظ زيادة الوزن لدى الفتيات مما يدفع الأهل لاستشارة الطبيب، غالباً ما تسبق زيادة الوزن إعطاءَ مماثل LHRH، ولكن تتفاقم هذه الزيادة بعد بدء المعالجة.

ب - تقدير الطول النهائي قبل بدء المعالجة:

- تبذل جهود كبيرة في السنوات الأخيرة من أجل تقدير الطول، وبالتالي من أجل اتخاذ القرار العلاجي في حالات البلوغ المبكر بشكل خاص.
- إن لمقارنة طول مجموعات الأطفال المُعالجين وغير المعالجين قيمة هامة، حيث إن طول الأطفال المعالَجين أعلى بكثير كما أظهر ذلك Chaussain ومجموعته وCarel ومجموعته.
- إن النتائج المنشورة من قبل Paul ومجموعته قابلة للمقارنة.

جدول 4-2: - الطول النهائي لدى مجموعتين من الأطفال المصابين بالبلوغ المبكر المركزي.
- مع المعالجة وبدون المعالجة (تمت المعالجة بـ Triptoréline. حسب JC Carel

الطول النهائي (cm)	عمر بدء البلوغ (سنة)	العدد (N)	المريض
7.6 + 152.3	1.9 + 5.3	غير معالج: 86	فتيات
5.9 + 161.1	1.6 + 6.3	معالج: 58	
7.5 + 156.6	2.9 + 4.8	غير معالج: 26	فتيان
6.4 + 172.8	3 + 7.1	معالج: 8	

- ضمن هذا العمل، يشير تحليل خصائص إيقاف المعالجة بمماثلات LHRH إلى انخفاض شدة سرعة النمو عند متابعة المعالجة بعد عمر 11 سنة لدى الفتيات.
- قد يكون واجباً أخذ العمر العظمي بعين الاعتبار من أجل تحديد اللحظة الفضلى لإيقاف المعالجة.

- هناك أمر هام آخر يتمثل بتقدير توقع الطول النهائي قبل المعالجة ومقارنته مع الطول النهائي الذي سيتم الحصول عليه، وإن الصعوبة هي في طرائق توقع الطول.
- كثيراً ما يتم استعمال الطول الهدف بالاعتماد على طول الوالدين، وكذلك جداول Bayley et Pinneau التي أثبت Zachmann صحتها لدى الفتيات في حالات البلوغ المبكر، ولكن ليس لدى الفتيان.
- لقد استعمل Brauner ومجموعته الطول الهدف لدى مجموعتين من الفتيات اللواتي كان توقع الطول لديهن أكبر من 1.55 m من أجل المجموعة الأولى غير المعَالجة (شكل قليل التطور من البلوغ المبكر)، وأقل من 1.55 m من أجل المجموعة الثانية المعالجة بـــ GnRH (شكل شديد التطور للبلوغ المبكر)، وقد كان ربح الطول 6.5 cm عند 19 فتاة معالجة، بينما كان الطول النهائي متوافقاً مع الطول المتوقع لدى الفتيات غير المُعالجات.

ج - التحليل :

- على طبيب الغدد الصم عند استشارته أن يركز على ملاحظة تقدير درجة تطور البلوغ المبكر على أساس الخصائص المتعلقة بالنمو والأسس الهرمونية.
- تتطلب قراءة العمر العظمي أن يكون الطبيب متمرّساً، حيث أن تقدير الطول والقرار العلاجي يعتمد على دقة هذه القراءة لصورة العمر العظمي المنجزة.
- عندما يتردد الطبيب في المعالجة فإن عليه أن يدعم رأيه بالفحوص السريرية المتكررة ومعطيات الصور الشعاعية و معطيات التحاليل الهرمونية.

ب - البلوغ المبكر غير المعتمد على موجهات الأقناد:

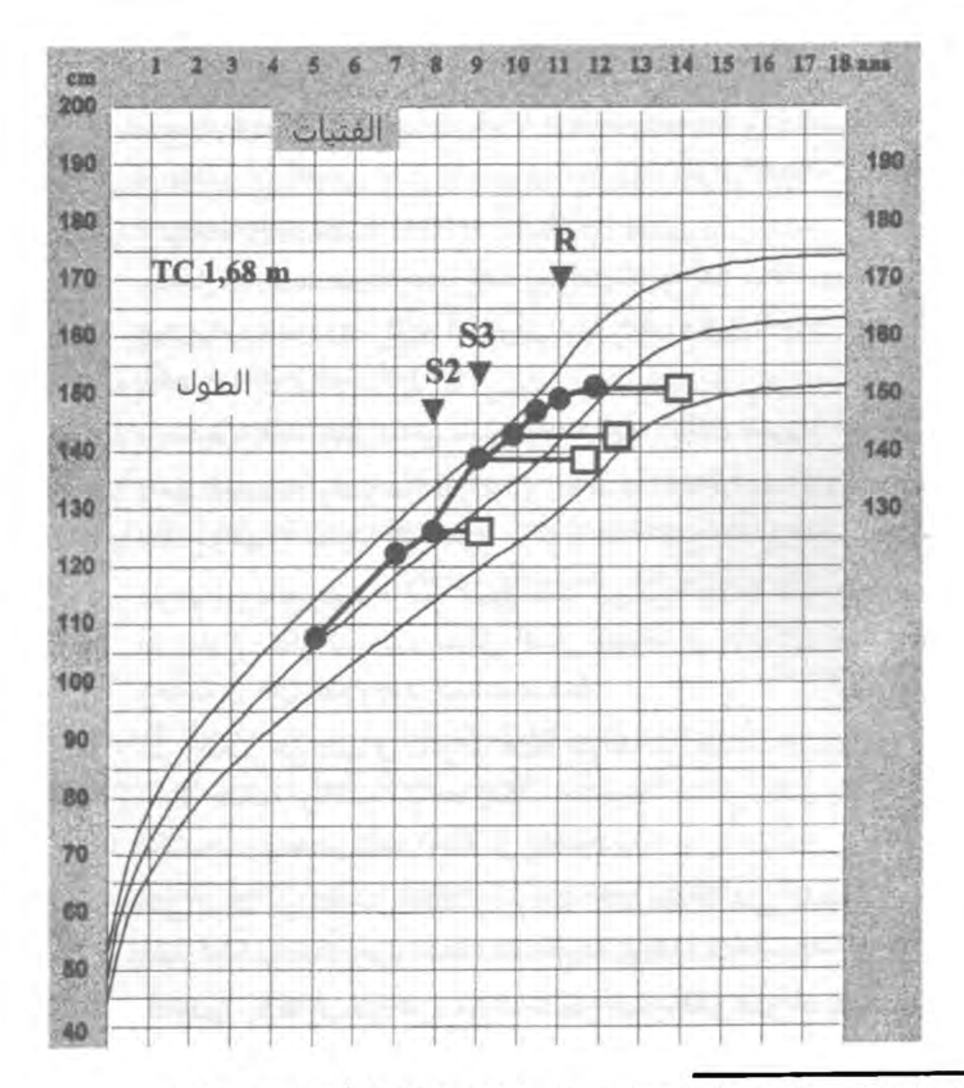
1 - تناذر McCune-Albright:

- منذ عام 1986، لوحظ تحسن الفعالية العلاجية للبلوغ المبكر المستقل عن المبيض حيث لم تكن مماثلات LHRH فعّالة.
- توجد مثبطات لإنزيم aromatase (الإنزيم الجسيمي الصغري micosomiale الذي يعتمد على الستيوكروم P 450 والذي يحفز تحول الأندوجينات إلى أستروجينات في المبيضين، وخاصة تحوّل Δ4-androsténedione إلى أسترون oestrone، وتحول التستوسترون إلى استراديول).

- إن Testolactone هو واحد من هذه المثبطات، وتشتق صيغته الكيميائية من androsténedione، وهو يثبط فعالية إنزيم aromatase بآلية التثبيط التنافسي مما يؤدي إلى تخفيض إنتاج الأستروجينات، وقد تكون المثبطات الأكثر قوة لـ aromatase مثل Letrozole أكثر فعالية.
- يستعمل Testolactone (مضغوطات 50 mg) بجرعة 24 ساعة /40 mg /kg. 6-4 مرات يومياً، وهذا الأمر قد يشكل عامل خطورة لترك العلاج بسبب العدد الكبير من المضغوطات المتناولة.
- من الصعوبة بمكان تحليل النتائج بسبب تفاوت شدة الأشكال السريرية لهذا التناذر.
- لاحظ Feuillan ومجموعته حدوث زوال الفعالية العلاجية بعد 1-3 سنوات من العلاج وظهوراً مبكراً أكثر للبلوغ المركزي عندما يبلغ النضج العظمي 12 سنة.
- بالرغم من عدم وجود دراسة تحليلية لعدد كبير من الحالات لفترة طويلة، يظهر أن البلوغ المبكر يستجيب بشكل أفضل للمعالجة في الأشكال قليلة التطور، وخاصة في حال عدم وجود كيسات مبيضية.
- على العكس من ذلك في تناذرات MCA المترافقة مع كيسات جريبية التي تكون أحياناً ضخمة وناكسة، توجد إمكانية الإجراء الجراحي الذي يسمح بإزالة الكيسات وبتخفيض القيم الجائلة من الاستراديول.
- على الرغم من المعالجة المحافظة والجراحية، فإن الحفاظ على المبيضين لا يكون دائماً ممكناً، وأحياناً يكون استئصالهما الطريقة الوحيدة لإيقاف نزف الرحم.
- إن مصير وظيفة المبيضين غير معروف بشكل جيد، ولكن يمكن أن يتناقص نشاط المبيضين لدى بعض المرضى في فترة البلوغ.

2- *التسمم بالتستوسترون:*

- بسبب ندرة الإصابة، من الصعب جداً أن نضع خطة علاجية.
- يمكن إنقاص فرط إفراز التستوسترون في بعض الحالات بإعطاء أستيات الميدروكسي بروجسترون acétate de médroxyproestérone والكيتوكونازول kétokonazole، وكذلك يجب الإشارة إلى احتمال حصول تسمم كبدي بالكيتوكونازول، ولذلك من المفضل إشراك مثبط للأروماتاز (Testolactone) مع السبيرونولاكتون المدّر.



الشكل 4-2 : مثال عن بلوغ انفجاري يحدث لدى فتاة عمرها أقل من 8 سنوات.

- **تم فحص الفتاة للمرة الأولى في عمر 9 سنوات، حيث كان النضج العظمي قريباً من 12 سنة، الأمر الذي دعا للمعالجة.**
- **كان الطول النهائي أقل من الطول الهدف (1.68 cm).**
- **S: stade مراحل Tanner لنمو الثدي.**
- **R: ظهور الدورة الشهرية الأولى.**
- **TC: الطول الهدف Taille Cible.**

تأخر البلوغ

- يتمثل تأخر البلوغ لدى الفتاة في غياب تطور الأثداء في عمر 13 سنة، وعدم حدوث زيادة في حجم الخصيتين في عمر 14 سنة لدى الصبي.
- أمام هذه الأعراض، يتركز الاستجواب على السوابق العائلية والشخصية ويبحث عن تناول أدوية وعن وجود أمراض مزمنة.
- تدعو الهبات الساخنة bouffées de chaleur عند الفتاة إلى الشك بقصور المبيضين.
- يبحث الاستقصاء الغذائي عن وجود قهم anorexie أو سلوك شاذ في اختيار الأغذية.
- يحدد الفحص السريري الوزن والطول وBMI (body mass index) مشعر الكتلة الجسدية = الوزن \ (الطول)^2 ودرجة تطور البلوغ ومظهر الأعضاء الجنسية الخارجية (غموض جنسي ambiguïte sexuelles، هجرة الخصيتين، قضيب صغير).
- كما يتم تقدير العمر العظمي.
- تميز المعايرات البلازمية القاعدية و بعد التحريض بـــ GnRH لموجهات الأقناد بين قصور موجهات الأقناد و تأخر البلوغ البسيط وترتفع موجهات الأقناد في حالة عسر تصنع الأقناد.
- يتم معايرة قيم البرولاكتين (PRL) والهرمون النخامي الحاث للدرق (TSH) وعامل النمو المحب للإنسولين (IGF-I).
- يسمح تصوير الحوض بالإيكوغرافي لدى الفتيات بتقدير أبعاد وموقع الأقناد، ويجب أن يبحث تصوير الإيكوغرافي عن وجود الخصيتين داخل القنوات الإربية (إمكانية كون المريض ظاهرياً أنثى ولكن نمطه الوراثي XY).

- يمكن إثبات المناسل الذكرية بمعايرة هرمون hormone antimulléienne (AMH).

1 - تأخر البلوغ المترافق بموجهات أقناد طبيعية أو منخفضة:

توجد مصنفة في الجدول 3-1 و3-2.

أ - تأخر البلوغ البسيط:

- يحدث لدى الفتيات بشكل أقل بكثير من الفتيان.
- غالباً ما يترافق بتأخر في الطول.
- يجب البحث لدى كلا الجنسين عن سوابق عائلية لتأخر البلوغ.
- يوضح منحنى النمو سرعة نمو قبل البلوغ بمقدار 5 cm/سنة.
- توافق الفحوص الحيوية والفحوص بالإيكوغرافي حالة ما قبل البلوغ.
- يكفي في هذه الحالات عدم المعالجة والمراقبة المنتظمة للطفل والعمر العظمي بشكل خاص.
- من غير الممكن تمييز تأخر البلوغ البسيط عن عوز موجهات الأقناد قبل أن يتخطى العمر العظمي 13-14 سنة.

جدول 3-1: الأسباب المرضية لتأخر البلوغ عند مريض يبدو ظاهرياً أنثى

أ: في حال ارتفاع موجهات الأقناد:

- تناذر Tanner
- حالات أخرى من سوء تكون الأقناد (نقي xx أو xy)
- قصور المبيضين المكتسب (فيروسي، سمي، مناعي ذاتي)
- شذوذات في اصطناع التستوسترون.
- شذوذات تؤدي إلى عدم تفعيل مورثات مستقبلات LH وFSH.
- قصور الغدد جارات الدرقية الكاذب.

ب: في حال انخفاض موجهات الأقناد:

* بشكل مؤقت:
  - تأخر بسيط في البلوغ

جدول 1-3: /تابع/

- القهم العصابي.
- أمراض مزمنة.
- قصور الدرق.
- فرط الكورتيزون.

* بشكل نهائي :

- نقص مفرد (isolé) أو مشترك في موجهات الأقناد.
- تناذر كالمان.
- طفرات في مستقبل GnRH.
- أمراض مهادية-نخامية.
- حالات أخرى للقصور النخامي.
- ورم غدي بالبرولاكتين.
- تناذرات مشوّهة عديدة الأشكال polymatformatifs (Bardet-Bied, Parder-Willi)

ب - تأخر البلوغ ذو المنشأ الوطائي– النخامي:

- في جميع الحالات يجب البحث أثناء إجراء صورة الرنين المغناطيسي للمنطقة الوطائية – النخامية **hypothalamo-hypophysaire**، عند وجود ورم أو شذوذات في السويقة النخامية أو التهاب نخامي **hypophysite**.
- تشكل الإصابات الوظيفية الأسباب الأكثر شيوعاً لتأخر البلوغ ولانقطاع الطمث الأولي عند الفتاة.
- تشير نتائج اختيار الاستروبروجسترون إلى (يقوم هذا الفحص على إعطاء الإستروبروجسترون لمدة 10 أيام):
  – الإيجابية : عند حدوث الدورة خلال الأيام الخمسة التالية لإعطاء الإستروبروجسترون.
  – السلبية : عدم حدوث الدورة الشهرية مما يشير إلى وجود عوز استروجيني شديد.
- يكون الاستراديول البلازمي منخفضاً، أما قيم **LH** و **FSH** فهي طبيعية أو منخفضة.
- يعطي اختبار التحريض بـ **GnRH** الهرمون المطلق للهرمون الموجه للأقناد **(gonadotrophine hormone-relasing hormone)** استجابة طبيعية أو مسطحة **plate** لموجات الأقناد.

- يصنّف أحياناً انقطاع الطمث عند الفتاة على أنه نفسي المنشأ psgchogéne، ويتعلق هذا الانقطاع دائماً بوارد غير كاف من الحريرات، ونجد هذا النمط من الأعراض لدى الفتيات اللواتي يمارسن الرياضة.
- تتظاهر الأشكال الكاملة للعوز الخلقي لموجهات الأقناد،بعدم حدوث البلوغ، ولكن قد توجد أحياناً درجة بسيطة من تطور البلوغ.
- تناذر Kallmann (غير المرتبط مع الصبغي x لدى الإناث) الذي يترافق مع قصور في موجهات الأقناد وفقدان لحاسة الشم (خشام) ansomie، ينتج عن هجرة شاذة للعصبونات المفرزة لــ GnRH أثناء الحياة الجنينية.
- على المستوى السريري، نبحث عن عدم نزول الخصية إلى الصفن Cryptorchidie وصغر القضيب وصمم وتشوهات كلوية وشذوذات الخط المتوسط (شق قبة الحنك).
- ويلاحظ في صورة الرنين المغناطيسي غياب البصلات الشمية bulbes oflactfs أو نقص تشكلها ولم يحدد بعد المركب الجزيئي المسؤول عن تناذرات Kallman التي تخص الإناث.
- وصفت مؤخراً طفرات في مستقبل GnRH وذلك في حالات نقص موجهات الأقناد الخلقي العائلي غير المترافق بفقدان حاسة الشم.
- لوحظ شذوذ في مورثة LH عند مراهق عمره 17 سنة بسبب تأخر البلوغ، وقد أثبت وجود طفرة، حيث استبدل الحمض الأمينيArg بــ Glu في الراموز 54 codon من تحت الوحدة β لهرمون LH، وهذا ما يمنع الارتباط بين الهرمون ومستقبله.
- لوحظ 3 ذكور حاملين لهذه الطفرة بحالة متخالف اللواقح لدى هذه العائلة، ويشك بمسؤوليتها في العقم.
- كان لأم المريض ولأخته (المتخالفتا اللواقح) بلوغ طبيعي، ودوراهما منتظمة وحالة موجهات الأقناد والخصوبة لديهما طبيعية أيضاً.
- مريضة أخرى، أجري لديها الاستقصاء بسبب انقطاع الطمث البدئي في عمر 16 سنة، وجد لديها طفرتان في مورثة تحت الوحدة β لــ FSH، وكانت لديها قيم FSH غير قابلة للمعايرة بينما كان LH مرتفعاً.
- يكتشف في حالة فرط البرولاكتين وجود أورام سرجية sellaire أو فوق سرجية (ورم غدومي نخامي، ورم بلعومي قحفي، ورم تصالب دبقي gliome du chiasam،

ورم سحائي (méningiome) أو أمراض ارتشاحية infiltrative (الساركوئيد sarcoïdose، كثرة الخلايا النسيجية histiocytose).

- قد تتظاهر بشكل استثنائي حالة التهاب نخامي hypophsite بتأخر البلوغ، وإن الفحص الوحيد الذي يستطيع أن يأتي بالتشخيص هو إجراء دراسة تشريحية مرضية بأخذ خزعة، وهو ما يعتبر صعب التحقيق عملياً.

جدول 2-3 : الأسباب المرضية لتأخر البلوغ عند مريض يبدو ظاهرياً على أنه ذكر

أ - ارتفاع موجهات الأقناد:

- تناذر Klinefiter
- سوء تشكل الاقناد xo / xy
- شذوذات في اصطناع التستوسترون.
- عوز في إنزيم 5α- réductase
- عدم تحسس جزئي للأندروجينات.
- غياب الخصيتين Anorchidie
- قصور خصوي مكتسب (سمي، مناعي ذاتي)
- طفرات في مستقبل LH
- قصور جارات الدرق الكاذب

ب- انخفاض موجهات الأقناد:

* بشكل مؤقت:
  - تأخر بسيط في البلوغ
  - أمراض مزمنة (هضمية، دموية)
  - قصور الدرق
  - فرط كورتيزونية
* بشكل نهائي:
  - عوز مفرد isolé أو مشترك في موجهات الأقناد
    - تناذر Kallmann وMorsier
    - شذوذات في مستقبل GnRH
    - أورام مهادية – نخامية
    - حالات أخرى من قصور النخامى.
    - تناذرات مشوّهة عديدة الأشكال (Bardet-Bied, Proder-Willi)

- يلعب العامل SF1 مع DAX-1 دوراً هاماً في تطور الخلايا الموجهة للأقناد، وهو يعدل التعبير النخامي لتحت الوحدة α لموجهات الأقناد.
- وصفت شذوذات في DAX-1 عند المرضى المصابين بسوء التشكل الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصبغي X، ويعاني هؤلاء المرضى، في عمر البلوغ، من نقص في موجهات الأقناد، كما تختلف الاستجابة لإعطاء GnRH خارجي المنشأ.

II - تأخر البلوغ المترافق بارتفاع موجهات الأقناد:

- يجب في هذه الحالة إجراء النمط الصبغي Caryotype.

أ - تناذر تورنر Turner (45X):

- إن نسبة حدوث هذا المرض هي بين 1/1500 و1/2500 من المواليد الإناث. وتتعلق الإصابة في نصف الحالات بفسيفساء صبغية 45X/46X mosaïque.
- يوضع التشخيص أمام حالة قصر طول مرتبط بحذف مورثة SHox، ومترافق مع تناذر مشوه للشكل malformatif ملاحظ (في القلب، الكليتين، الفقرات).
- يجب أن يدعو وجود الصبغي Y في النمط الصبغي (تقنية Southern Blot) إلى البحث عن ورم أرومي في الأقناد gonadoblastome.

ب - سوء تصنع الأقناد (المناسل):

- يمكن أن يتميز سوء تكون الأقناد النقي (pure) كما في تناذر Turner عند الفتيات سريرياً بالطول الطبيعي وعدم وجود تناذرات مشوهة للشكل.
- يمكن أن يكون النمط الصبغي 46XX، وتعاني المريضات من قصور مبيضي بدئي يكتشف بعدم البلوغ وبانقطاع الطمث البدئي.
- قد يكون النمط الصبغي 46XX و الطول طبيعياً لدى المريضة و نمطها الصبغي أنثى و يوضع التشخيص على أنه عدم بلوغ معزول.
- قد نضطر إلى استئصال الأقناد في حال الشك بالإصابة بالورم القندي الأروميّ.
- يوجد بشكل شائع غموض جنسي ambiguité في حالة سوء تكون المناسل المختلطة mixte، و يكون النمط الصبغي الأكثر شيوعاً هي 45 X/ 46 XY.

ج - عدم التحسس للأندروجينات:

- يمكن تشخيصه أحياناً قبل الولادة بسبب وجود قصة عائلية موجّهة للتشخيص.
- يتعلق المرض غالباً بمرضى 46XY ذوي نمط ظاهري أنثوي، ينمو الثديان عند البلوغ ولكن يغيب نمو الأشعار الجنسية في منطقة العانة ويغيب الطمث الأول مما يدعو إلى استشارة الطبيب الاختصاصي.
- تكون الخصى بطنية أو إربية، حيث كانت تدعى سابقاً "خصى مؤنّثة féminisant.
- تنتج مقاومة الأندروجين عن طفرة في مورثة مستقبل الأندروجين، التي تتوضع على الصبغي X.
- قد تكتشف حالات أخرى أثناء الاستقصاء العائلي الدقيق.
- إن مستوى التستوسترون البلازمي طبيعي أو مرتفع، وتزيد موجهات الأقناد عند البلوغ.

د - الطفرات في إنزيمات تصنيع الستيروئيدات:

- إن حالات قصور الأقناد البدئي المترافق مع عوز إنزيمي لاصطناع الستيروئيدات نادرة.
- يتظاهر العوز الإنزيمي الكامل بعدم حدوث البلوغ.
- يؤدي عوز إنزيم 17-α-hydroxylase إلى عيب في البلوغ عند الأشخاص XX أو XY (الذين يكون لهم نمط ظاهري أنثوي) وارتفاع التوتر الشرياني ونقص بوتاسيوم hypokaliémie نتيجة لفرط إفراز désoxycorticostérone.
- ينتج العوز عن طفرة في مورثة CYP 17، تؤدي الطفرة في هذه المورثة في حالات نادرة إلى نقص في فعالية إنزيم 17-20 lyase: مما يعني عوز في الأندروجينات القشر كظرية وعوز استروجيني مبيضي.
- يقوم التشخيص على أساس انخفاض déhydroépiandrostérone (DHA) و androsténedione.. sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA)
- يؤدي عوز إنزيم aromatase الناتج عن طفرة في مورثة CYP 19 عند الفتيات إلى عدم البلوغ وانقطاع طمث بدئي ومبايض كبيرة كيسية وارتفاع في موجهات الأقناد.

- تؤدي طفرات البروتين StAR الذي ينقل الكوليسترول إلى داخل المتقدرات إلى تثبيط انقلاب الكوليسترول إلى Prégnénolone، وهي المرحلة الأولى في اصطناع الستيروئيدات في قشر الكظر والمناسل.
- تسمح المعالجة المبكرة بالقشرانيات السكرية والمعدنية بتدارك الوضع.
- يكون للمرضى 46XX نمط ظاهري أنثوي عند الولادة، ويبدأ البلوغ عند الفتيات 46XX غالباً بشكل طبيعي، ولكن اصطناع الستيروئيدات المبيضية غير كافٍ لحدوث نزف دم طمثي.

هـ - قصور الغدد جارات الدرق الكاذب:

- يتميز بعيب في فعالية البروتين GS، وينتقل العيب عن طريق صبغي جسدي مسيطر.
- يعاني المصابون من تأخر الطول وسمنة وتكلسات تحت جلدية وشذوذات هيكلية.
- تترافق مقاومة هرمون الدريقات (PTH) لدى بعض المرضى، مع مقاومة لــ TSH وقصور درقي ومقاومة لموجهات الأقناد حيث يلاحظ قصور الأقناد وارتفاع موجهات الأقناد.
- لقد تم التعرف على طفرات في تحت الوحدة α للبروتين Gs تؤدي إلى نقص في اصطناع البروتين Gs أو إلى تشكل شاذ في تحت الوحدة α.

و - الطفرات في مستقبلات موجهات الأقناد:

- تعد الطفرات المؤدية إلى عدم تفعيل مستقبلات FSH وLH هي المسؤولة عن قصور المبيضين الخلقي.
- لقد وجدت طفرة في مورثة مستقبلة FSH عند نساء فنلنديات مصابات بقصور مبيضي بدئي، ولهن نمط وراثي 46XX caryotype، ووجد بإجراء خزع المبيضين جريبات أولية مما يؤكد أن المراحل الأولى لنشوء الجريبات مستقلة عن FSH.
- إن لرجال هذه العائلة متماثلي اللواقح شذوذات سريرية مختلفة المنشأ تتراوح من غياب الحيوانات المنوية azoospérmie إلى الإنتاج الطبيعي للحيوانات المنوية normospérmie مع خصوبة طبيعية.

- تؤدي الطفرات المسببة لعدم تفعيل مورثة مستقبل LH إلى انقطاع طمث بدئي وتطور ناقص للبلوغ.
- عندما يكون النمط الظاهري أنثوياً والمظهر طبيعياً، يوضع التشخيص على أنه انقطاع طمث بدئي.
- إن تراكيز LH المصلية مرتفعة، بينما تراكيز FSH طبيعية والتستوسترون منخفض.

ز - قصور الأقناد البدئي المكتسب:

- إن إصابات المناسل الناتجة عن المناعة الذاتية غالباً ما تكون معزولة أو مفردة **Isolé**.
- ويمكن أن تترافق باعتلالات غدية متعددة ذات منشأ مناعي ذاتي في 20% من الحالات (قصور قشر الكظر، التهاب الدرق المزمن لهاشيموتو، نقص نشاط جارات الدرق، إصابة مخاطية جلدية بالمبيضات البيض، داء السكري، مرض **Basedow**، التهاب النخامى).
- يمكن أن ينشأ قصور الأقناد البدئي أيضاً من المعالجة الطبية **iatrogéne** مثل المعالجة الشعاعية أو الكيميائية للبطن والحوض.

تشخيص عوز هرمون النمو في مرحلة البلوغ

- تظهر اضطرابات النمو غالباً لدى الأطفال في مرحلة البلوغ، الأمر الذي يدعوهم لاستشارة الطبيب المختص. ففي هذه الفترة العمرية يتلقى المراهق المشكلات المرتبطة بقصره بطريقة حادة.
- إن الذي يحرك الاستجواب الطبي والعائلي هو هاجس توقف الطول الطفل النهائي في نهاية البلوغ كما يحرك البحث عن خطة تشخيصية وعلاجية.
- خارج الحديث عن الأعواز الخلقية لهرمون النمو GH، التي تكتشف عادة بشكل مبكر (العمر الوسطي لبدء المعالجة هو 7 سنوات)، وعن الأعواز التالية لسبب معروف سابقاً (المعالجة بالتشميع على سبيل المثال)، يوجد نمطان رئيسيان لنقص هرمون النمو GH، يمكن مشاهدتهما في مرحلة البلوغ:

1. النقص التالي لمرض يصيب منطقة الوطاء – النخامى، وهو نادر نسبياً (10% من الحالات)، ولكنه خطر (مثل : الأورام).
2. الأعواز غامضة السبب، التي تمثل أغلب الحالات (أكثر من 60%)، وإن عدداً كبيراً منها "أعواز كاذبة" عابرة بسيطة ومغيرة للفيزيولوجية الطبيعية، ولكن آليتها الحقيقية تحتاج إلى التوضيح.

- تحدث هذه الأعواز في العمر الطبيعي لبدء البلوغ، وتتميز باستجابة منخفضة لهرمون النمو GH إلى اختبارات التحريض، في هذه الشروط لنقص الفعالية الإفرازية، تقوم المعالجة على تعويض نقص موجه النمو.

- ومع ذلك، فإن هذا النمط من المعالجة لم يتم تطويره بشكل كاف، نتيجة لعدم وجود مجموعة غير مُعالجة (شاهدة) ولعدم الوضوح الكافي لتشخيص التأخر البسيط في النمو والبلوغ.
- تجري إعادة تقييم العوز في نهاية مرحلة البلوغ، حيث إن 80% من هذه الأعواز قليلة الشدة "جزئية" تظهر استجابة في إفراز الهرمون الموجه للنمو وتعتبر طبيعية.
- بالمقابل، لوحظت الأعواز الغامضة السبب الشديدة والدائمة بشكل أقل بكثير. ولكنها تتطلب المعالجة بالحقن اليومي لهرمون النمو الذي تعتبر الطريقة الوحيدة للحصول على ربح جيد في الطول.
- بالنسبة للطبيب، تتمثل الصعوبة في تميز النقص العابر في هرمون النمو من النقص الحقيقي الغامض السبب أو من التأخر البسيط في النمو والبلوغ.

I- المظاهر الطبيعية للنمو ولإفراز هرمون النمو في مرحلة البلوغ:

أ - المعطيات المتعلقة بمخططات النمو:

- يجب أن نذكر هنا بالمعلومات البسيطة الضرورية لمعرفة الحوادث الطبيعية في مرحلة البلوغ لدى الجنسين حتى نتمكن من تشخيص نقص هرمون النمو.
- إن سرعة النمو (VC) قبل البلوغ هي 5cm/سنة، وإن ما يميز البلوغ هو حدوث تسارع في النمو الهيكلي.
- تتضمن قفزة النمو في مرحلة البلوغ عدة أطوار وهي تجري بنفس الترتيب في كلا الجنسين، ولكن البداية تكون أبكر لدى الفتيات.

1. إن المراحل الرئيسية التي تمر بها الفتاة هي:

أ) بداية البلوغ (S2): هي بدء تسارع النمو VC تكون بعمر 10-11 سنة.

ب) قمة تسارع النمو الأعظمية: تكون مبكرة نسبياً (S3) حوالي 11-12 سنة، وتساوي تقريباً 7-8 cm/سنة.

ج) تحدث الدورات الطمثية خلال السنوات التالية لحدوث قمة تسارع النمو.

(S: Stade وهي تمثل مرحلة من تصنيف Tanner لنمو الثديين).

2. إن المراحل الرئيسية التي يمر بها الفتى هي:

أ) بداية البلوغ (G2): تكون بعمر 11-12 سنة (انتفاخ بلون البنفسجي في كيس الصفن، الخصية ≥ 4 cm)

ب) بداية تسارع النمو VC: تكون بعمر 12-13 سنة. بفارق سنة واحدة عن الفتاة.

ج) القمة الأعظمية لتسارع النمو: تكون متأخرة نسبياً (G4-G5) 14-15 سنة، وتساوي حوالي 9-10 cm/سنة.

(G: مرحلة من تصنيف Tanner لنمو الأعضاء الجنسية الخارجية).

- تحدث القمة الأعظمية لسرعة النمو عند الفتيات في مرحلة مبكرة من البلوغ أبكر من الفتيان، ولكن قيمة هذا النمو أكبر لدى الفتى، وهذا ما يؤدي إلى اختلاف الطول النهائي في نهاية البلوغ بين الجنسين.
- يزيد طول الرجل وسطياً عن طول المرأة بـ 13 cm وهذا يعادل نمو سنتين من سنيّ ما قبل البلوغ مع سرعة نمو أساسية 5 cm/سنة (المجموع 10 cm)، وزيادة إضافية بمقدار 3 cm في تسارع النمو أثناء البلوغ.
- إن هذا المفهوم لزيادة الطول في مرحلة البلوغ ضروري لكشف وجود مشكلة في النمو، ولاسيما عوز هرمون النمو GH الحاصل في فترة البلوغ.
- يجب على الطبيب أن يستعين بالجداول المرجعية لسرعة النمو VC (التي يعبر عنها بـ cm /سنة) الطبيعية نسبة إلى العمر، حيث توضح هذه الجداول الانطلاقة المتسارعة للنمو في مرحلة البلوغ (لإظهار قفزة النمو)، وتسمح دراسة هذه الجداول بالتقصي المبكر لتراجع النمو المرضي نسبة إلى مرحلة البلوغ التي يمر بها المريض.

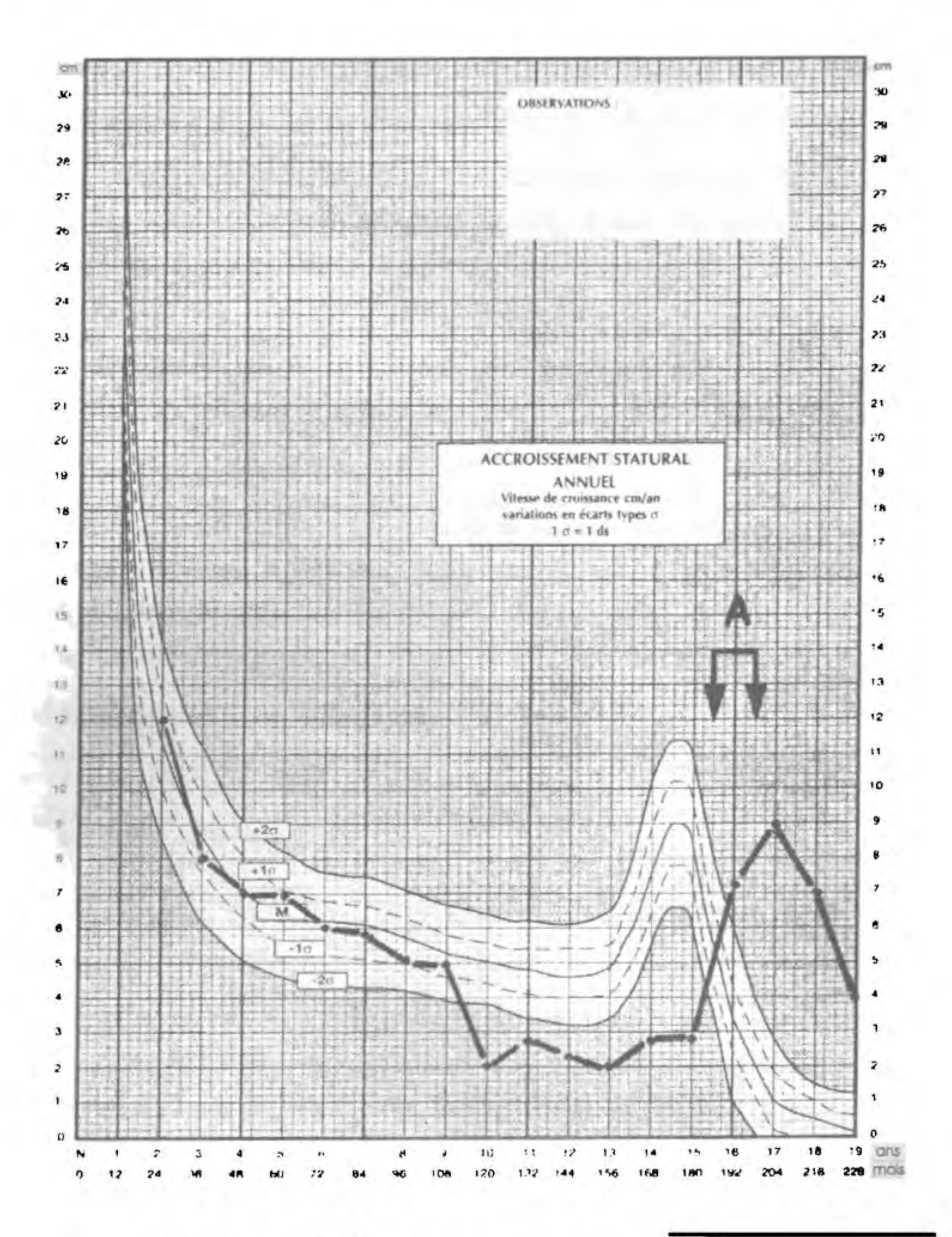
ب - دراسة المحور الموجه للنمو في فترة البلوغ:

- يؤثر البلوغ بقوة على فيزيولوجية محور GH/IGF-I (هرمون النمو/العامل النمو المحب للإنسولين)، ويعمل هذا المحور بالتعاون مع الستيروئيدات الجنسية على تحريض قفزة النمو في فترة البلوغ.
- يزداد إفراز هرمون GH عفوياً ويسبب تحريض البلوغ، وتنتج زيادة إفراز GH العفوي عن ازدياد حدة النبضات المفرزة من هرمون النمو أكثر مما تنتج عن زيادة تواترها.

- تزداد القيم الجائلة لـــ IGF-I وIGFBP-3 بالتوازي مع زيادة قيم هرمون النمو GH.
- يرتبط ارتفاع القيم البلازمية عامل النمو المحب للإنسولين IGF-I بشكل وثيق مع مرحلة البلوغ ومع تراكيز الستيروئيدات الجنسية أيضاً.
- بالمحصلة إن ازدياد هرمون النمو يحرض تكاثر الخلايا الغضروفية والنمو المشاشي، وتأكدت هذه المعطيات مع ما لوحظ في حالات نقص هرمون النمو GH غير المعالج.
- قبل وجود المعالجة التعويضية بهرمون النمو GH، كان الأطفال المصابون بعوز هرمون النمو GH، والمعالجون بالستيروئيدات الجنسية يظهرون زيادة في سرعة النمو في مرحلة البلوغ، ولكن حدة هذا النمو كانت أقل بكثير من القفزة العفوية الطبيعية.
- لقد لوحظت نفس الظاهرة في تناذرات مقاومة GH غير المعالجة بـــ hIGF-I.

ج - دور الستيروئيدات الجنسية:

- تظهر المعطيات الحديثة أن الأستروجينات تلعب دوراً هاماً وأساسياً في البلوغ، ليس فقط في تحريض النمو ولكن بتأثيرها على نضج نهايات مشاشات العظام. وهي تحرض تمايز الخلايا الغضروفية، وبالنهاية التعظم النهائي لغضاريف النمو، وهي تعزز التعبير النسيجي للمورثة IGF-I.
- في حالات العوز الشديد في الأستروجينات عند الرجال أو عدم التحسس الكامل للأستروجينات، كما لوحظ في حالة نقص الـــ aromatase أوالطفرة التي تؤدي إلى عدم تفعيل مستقبل الأستروجين، نلاحظ حدوث نمو مستمر خلال فترة البلوغ بسبب عدم انغلاق المشاش العظمي على الرغم من بدء البلوغ والذكورة الطبيعية.
- مثال على ما سبق حالتان نادرتان، وصل طول المصابين إلى درجة مفرطة: 204 و205 cm في عمر 24 و28 سنة (و كان العمر العظمي 14-15 سنة).
- إذاً يؤدي تنبيط فعل الاستروجين على الغضروف إلى إطالة مدة النمو، مما يؤدي إلى زيادة الطول النهائي.
- على العكس من ذلك، يمكن أن يكون دور الأندروجينات في النمو في مرحلة البلوغ غير مباشر، وذلك بسبب تحولها aromatization إلى أستروجينات في النسج المحيطية، ويمكن أن تؤثر تأثيراً وطائياً – نخامياً مباشراً مؤدية إلى تعزيز استجابة GH إلى GHRH.



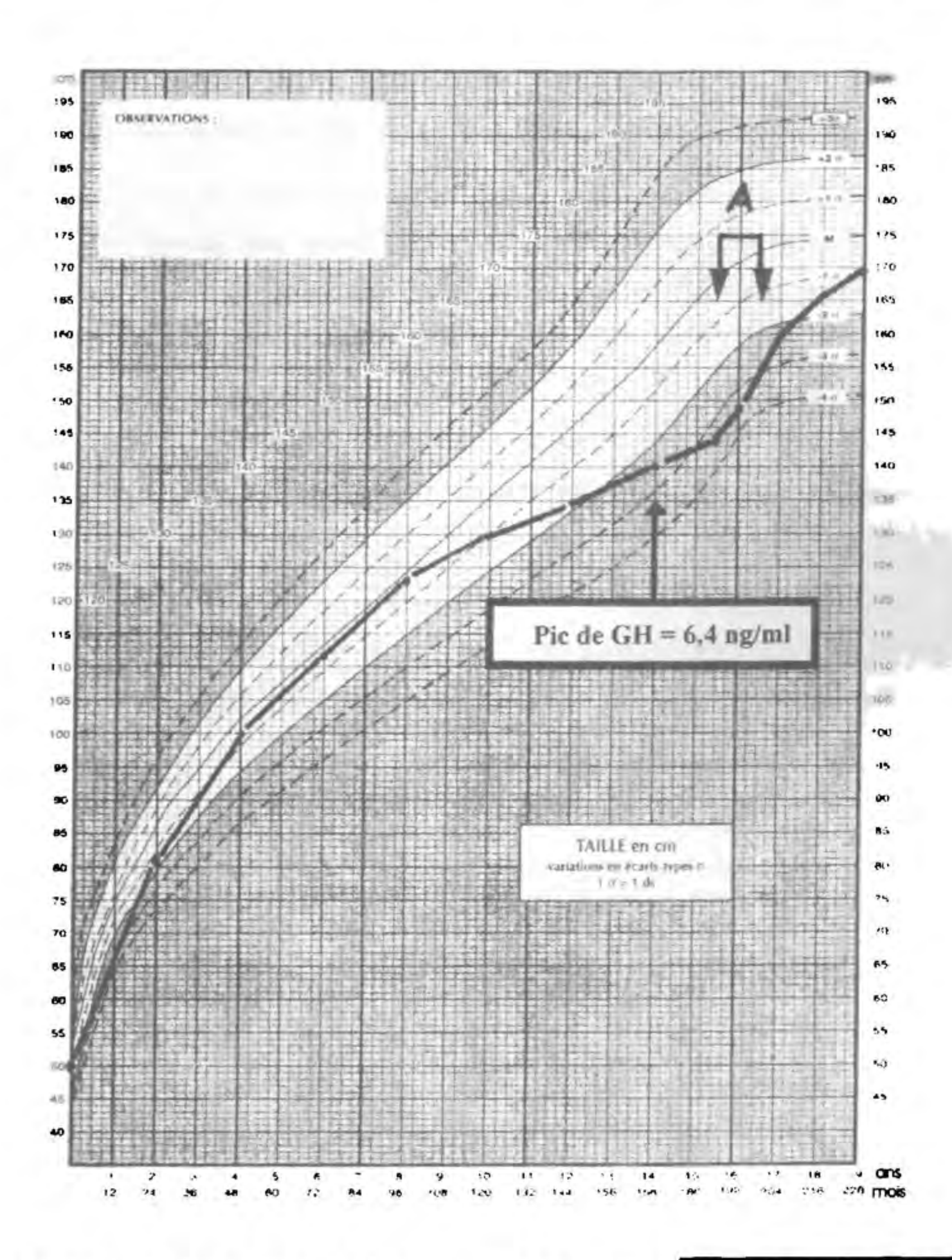
شكل 1-4: منحني زيادة سرعة الطول عند مريض دُرسَ أيضاً في الشكل 2-4
لاحظ تباطؤ سرعة النمو الشاذة بدءاً من عمر 9 سنوات، وانزياح قمة التسارع الأعظمي للنمو إلى عمر 17 سنة.

- إن التأثير الرئيسي للستيروئيدات الجنسية (عن طريق الأستروجينات) هوعلى النضج العظمي، الذي يؤدي إلى تعظم الغضاريف.
- يجب على الأطباء أخذ الحذر بسبب التأثيرات المؤذية (خاصة علي الطول النهائي) للأستروجينات والأندروجينات التعويضية التي تعطى بجرعات عالية جداً من أجل تحريض تطور البلوغ في بعض الحالات المرضية (على سبيل المثال قصور الأقناد الناتج عن قصور موجهات الأقنادأو بالأحرى فيما إذا كان يوجد عوز مشارك في هرمون النمو).

II - النقص العابر في إفراز هرمون النمو GH: الشكل البسيط للتأخر في النمو والبلوغ؟

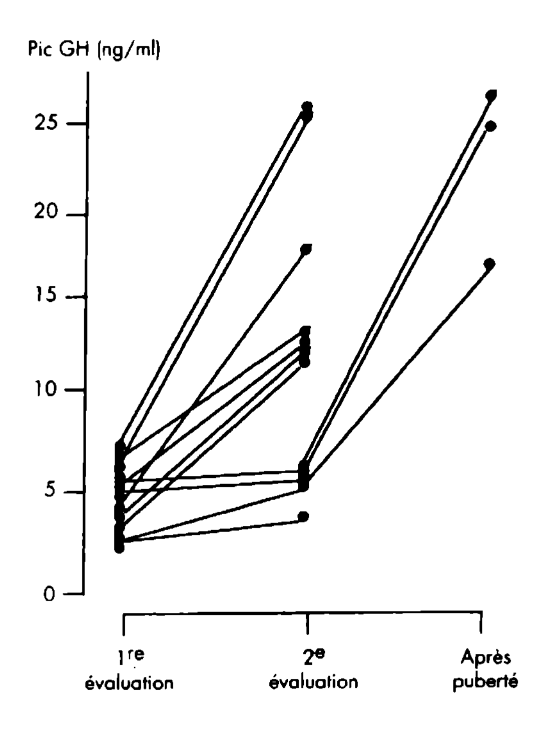
- إن التأخر البسيط في النمو والبلوغ le retard simple de la croissance et de la puberté (RSCP) هو حالة تخص الفتيان، وتلاحظ عملياً في 80% من الحالات، وقد لوحظت حالات عائلية لدى أحد الأبوين أو كليهما، وبشكل خاص الأب الذي "كبر" هو أيضاً متأخراً. حيث يمكن اقتراح وجود عوامل وراثية لم تُحدد آليتها بعد.
- يحدث تطور الطول وفق الخطوات التالية:
  1. طول طبيعي عند الولادة (لا يوجد تأخر نمو داخل الرحم)
  2. تراجع سرعة النمو في عمر 7-9 سنوات.
  3. نقص في الطول في العمر الطبيعي للبلوغ، والطول أقل من الطول الهدف الوراثي.
  4. تأخر النضج العظمي.
- غالباً توافق اللائحة السريرية لحالة نقص موجه النمو الغامض السبب سرعة نمو VC أقل بـ -1DS (DS انحراف معياري deviation standard) من السرعة الطبيعية و الطول أقل بـ DS 2-، و تأخر هام في النضج العظمي.
- يقوم الطبيب الأخصائي بتحري إفراز GH. غالباً ما تثبت هذه التحريات أو الاستقصاءات وجود قصور نسبي وعابر في إفراز هرمون النمو GH.
- أثبت نتائج Saggese ومجموعته وجود انخفاض إفراز الوطاء من GHRH (growth hormone-releasing hormone = الهرمون المحرض لإفراز هرمون النمو)، على الرغم من التراكيز البلازمية الطبيعية للسوماتوستاتين.

- في الواقع، فيجب أن نتساءل عن وجود نقص حقيقي في موجه النمو في حالة RSCP، وخاصة عند معرفتنا بأن إفراز هرمون النمو يكون منخفضاً بشكل مميز قبل انطلاقة البلوغ.
- يبدو أن العتبة التي تعتبر مرضية لاستجابة هرمون النمو للتحريض في فترة بداية البلوغ تكون أخفض (3-5 نانوغرام) بالمقارنة مع الحدود المرضية التي تدعو لتشخيص عوز هرمون النمو الـ GH (7-10 نانوغرام / مل).
- يمكن أن نعتبر المرضى الذين لديهم "نقص كاذب" أوعابر في هرمون النمو GH أنهم سيعانون من درجة بسيطة من تأخر الطول في مرحلة البلوغ (غالباً ما يوجد قصة قصر قامة عائلي) وإفراز متواضع من هرمون النمو GH، ولكنه لا يصل إلى العوز الشديد في إفراز هرمون النمو والمشاهد في نفس الفترة العمرية (قمة أقل من 3-5 نانوغرام/مل)، ولكنه أقل من القيمة الطبيعية بشكل واضح.
- كما نلاحظ أيضاً قيماً منخفضة من IGF-I من جهة، و يحدث ارتفاع فيزيولوجي متواضع لهرمون النمو GH مع انطلاقة البلوغ.
- تقودنا هذه الأسباب إلى التفكير بأنه إذا كان بإمكان المعالجة بـ GH أن تعطي فائدة، بشرط استعمال جرع علاجية أكثر ارتفاعاً من هرمون النمو GH كتجربة علاجية مراقبة.
- تسمح لنا هذه التجربة بتمييز المرضى الذين يعانون من عوز شديد لهرمون النمو من خلال استجابتهم للعلاج من المرضى الذين لديهم نقص بسيط بالنمو والبلوغ RCSP.
- ومن المعروف أنه يمكن تصحيح النقص البسيط في هرمون النمو GH بشكل عام في مثل هذه الحالات بإعطاء الستيروئيدات الجنسية.
- أجرى Brauner ومجموعته تقييماً ثانياً لإفراز هرمون النمو GH بعد إعطاء التستوسترون لدى 35 صبياً يعانون من نقص في الطول، ومن تأخر في البلوغ ومن قمة GH أقل من 10 نانوغرام/مل في التقييم الأول، باستثناء أربع حالات كانوا معالجين بهرمون النمو.
- أظهر التقييم التالي، الذي تم إنجازه في نهاية المعالجة والبلوغ، أن قمة افراز هرمون النمو GH كانت طبيعية في جميع الحالات المدروسة.
- عملياً، لا يشكل أطفال RSCP المترافق بنقص بسيط GH استطباباً سهلاً للمعالجة التعويضية بهرمون النمو GH. حيث يجب إجراء فحوص تحريض هرمون النمو GH بعد إعطاء جرعة كافية من الستيروئيدات الجنسية لتقييم الوضع الطبيعي للإفراز.



شكل 2-4: منحني النمو الطولي عند فتى يعاني من تأخر بسيط في البلوغ والنمو، في عمر 14 سنة: كان الطول النهائي أقل من DS 2-، وأثبت تحريض إفراز GH (البروبرانول/الغلوكاغون) وجود عوز نسبي في GH. نلاحظ استعادة الطول بتأثير المعالجة المفردة بالأندروجينات (A).

- ويتُطلب عند الفتى إعطاء heptylat de Testostérone بجرعة 100-50 mg وبالحقن العضلي لمدة 3-8 أيام قبل إجراء الاختبار.
- إن إنذار نقص طول الطفل المصاب بـــ RSCP، (بشرط عد م وجود تأخر نمو داخل رحمي) ذو توقع جيد، وعملياً يصل الطول النهائي للمصاب دائماً إلى مستوى طبيعي نسبة إلى الطول الهدف الوراثي، إما بشكل عفوي، أو بمساعدة المعالجة الأندروجينية أو الأستروجينية.
- يجب أن تكون المعالجة الأندروجينية أو الأستروجينية، التي تحرض بدء البلو غ، قصيرة المدة (6-12 أشهر) وضعيفة الجرعة (بالنسبة للأندروجين) وضعيفة الجرعة جداً (بالنسبة للأستروجين)، وتُطبق بعد عمر 13 سنة عند الفتاة، و14 سنة لدى الصبي.



شكل 3-4: نتائج تحريض إفراز هرمون النمو GH عند الفتى يعاني من نقص بالطول وتأخر البلوغ.

كانت قمة GH أقل من 7 نانوغرام/مل في التقويم الأول، بينما كانت كل القمم طبيعية في التقويم الثاني، الذي أنجز بعد إعطاء الأندروجين (باستثناء 4 أطفال)، وقد اعتمد تشخيص نقص GH لدى هؤلاء الأربعة الذين عولجوا بـ GH. أظهر التقويم الثالث، الذي تم إنجازه بعد نهاية المعالجة والبلوغ، أن قمة GH طبيعية. بالنتيجة... لا أحد من هؤلاء الأطفال في البداية كان يبدي أعراض وجود عوز كامل في GH.

III - خطـوات تشـخيص العـوز الكامـل الحقيقـي أو الغـامض لهرمون النمو GH: في فترة البلوغ:

- يتوافر هرمون النمو GH للمعالجة منذ حوالي 30 سنة، ولكن المشكلة التي يواجهها السريريون دائماً صعوبات في تحديد المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا بشكل حقيقي من المعالجة، وخاصة في فترة البلوغ، حيث تكون طرق إنشاء التشخيص معيبة.

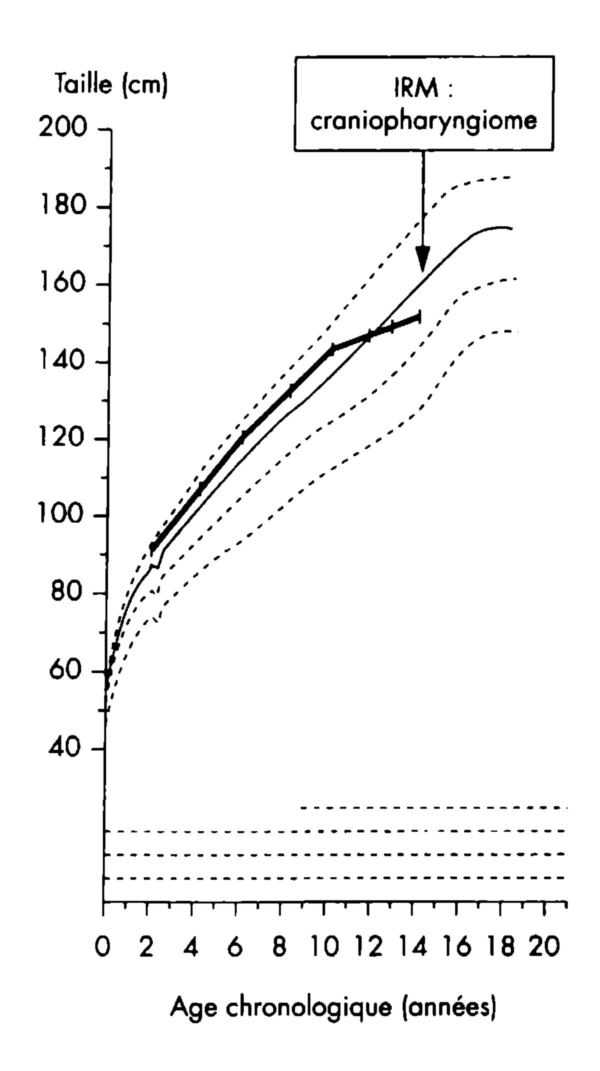
أ - العلامات السريرية:

- تشكل دراسة مخططات النمو الإجراء الأول من أجل تحديد المرضى الذين يجب أن تبدأ معالجتهم. حيث إن العلامة الرئيسية هي حدوث تراجع واضح في سرعة النمو (VC > DS 1-) من أجل عمر معين.
- لا يعتبر تأخر الطول بمقدار DS 2- علامة هامة، ولكنه يجب ألا يوقف التشخيص.
- يجب استقصاء الأسباب الأخرى الرئيسة لتأخر الطول (مثل: قصر قامة عائلي، تأخر نمو داخل رحمي)، التي من أجلها تكون على سرعة النمومنخفضة.
- هناك علامات سريرية أخرى (انخفاض سكر الدم الولادي، صغر القضيب، قصور نخامي مرافق) تعتبر دالةً جداً، ولكنها غالباً غير موجودة.

ب - العلامات الشعاعية M.R.I:

- يساعد التصوير بالرنين المغناطيسي في الاقتراب بشكل كبير من التشخيص، وتتيح دراسة الميزات المورفولوجية للنخامى والوطاء.
- يمكن إنجاز M.R.I خارج المشفى، كأول إجراء نقوم به في حال كانت العلامات السريرية توجه نحو عوز هرمون النمو GH.
- يعتبر نقص تكون النخامى وتناذر انقطاع السويقة النخامية و حتى الشذوذ البسيط في الخط المتوسط، مميزات إيجابية جداً لعوز هرمون النمو GH، حيث يجب إجراء المعايرات الهرمونية كإجراء ثان.
- تبقى القاعدة القائلة صحيحة بوجوب استقصاء الجهاز العصبي أمام كل حالة انكسار غير مفسر في حركية منحنيات النمو في فترة البلوغ.

- يعتبر حصول ورم في الجهاز العصبي المركزي كالورم البلعومي القحفي سبباً شائعاً للتراجع الواضح في سرعة النمو VC في فترة البلوغ، و هو من أهم الأخطاء الحاصلة في التشخيص التفريقي مع الإصابة بـــ RSCP.



شكل 4-4: تباطؤ سرعة النمو التي تشير خطأً إلى تأخر بسيط في النمو والبلوغ عند صبي في المرحلة قبل البلوغ، ويترافق بألام رأسية فقط
يمكّن التصوير بالرنين المغناطيسي، وهو الإجراء الأولي، من كشف الورم البلعومي القحفي. ويؤكد بوجود العوز التام في إفراز هرمون النمو GH عند الاستقصاء الهرموني، الذي يجري في المرحلة التالية.

ج - العلامات المخبرية:

1- القياس المشترك لـ IGF-I وIGFBP-3:

- يعتمد تركيز IGF-I وIGFBP-3 البلازميين جزئياً على تركيز هرمون النمو GH، و تعتبران علامتين حيوتيين دالتين، حيث تزيد قيمتها الفيزيولوجية بشكل طبيعي في فترة البلوغ.
- أظهر Adan ومجموعته أنه في حالات العوز الشديد في هرمون النمو GH، تنخفض قيم IGF-I وIGFBP-3 بشكل منتظم خلافاً لما شوهد في حالات النقص العابر.
- لا تعتبر القيم غير الطبيعية لـ IGF-I وIGFBP-3 علامة نوعية لعوز هرمون النمو GH، لأن هذه القيمة تنخفض أيضاً في حالات سوء التغذية.
- يقترح استبعاد حالة عوز هرمون النمو GH (وبالتالي الاختبار) لدى الأطفال الذين تكون لديهم قيم IGF-I وIGFBP-3 أكبر من القيم في مستوى DS 1- نسبة إلى القيم المرجعية لعمرهم الزمني.

2 - قصور موجهة النمو عند اختبار التحريض:

- يتميز بأرقام منخفضة جداً في قيم هرمون النمو GH البلازمية، التي يتم الحصول عليها أثناء إجراء اختبارين متتالين للتحريض، باستخدام طريق المعايرة المرجعية لدى طفل يقل وزنه عن الوزن المثالي نسبة إلى الطول (ملاحظة: قد تحصل لدى الأطفال زائدو الوزن بعد التحريض قمم إفراز لهرمون النمو GH منخفضة).
- تتمثل الصعوبة الأساسية لتشخيص قصور موجهة النمو في مرحلة البلوغ، في أن معايرة هرمون النمو GH بالتحريض (وهو الاختبار الذي يؤكد التشخيص) سيئة التطبيق بسبب صعوبة إنجازها أثناء وجود الطفل في المشفى وعدم وجود قيم طبيعية متفق عليها بين الجميع وافتقارها إلى النوعية spécificité والحساسية sensibilité.
- دعت هذه الصعوبات إلى إعادة نظر في اختبارات التحريض، وقد تحسنت الحلول بعد نشر معطيات و أرقام حول استجابة هرمون النمو GH لبعض الاختبارات الديناميكية عند أطفال طبيعيين في مرحلة قبل البلوغ.

- تظهر هذه المعطيات أن الحد الأدنى للقمة الطبيعية لـــ GH المصلي يتراوح من 1.9 نانوغرام/مل عند الأطفال في مرحلة قبل البلوغ إلى 9.3 نانوغرام/مل (قيمة جديدة للمعايرة) في المرحلة الخامسة للبلوغ (S5).
- تدعونا هذه النتائج، كغيرها من نتائج عدد آخر من الباحثين، إلى تخفيض العتبة القديمة التي تحدد و تشخص حتى يومنا هذا، عوز هرمون النمو GH، وخاصة في بداية البلوغ و من هذه النتائج:

1. الاستجابة أقل من 2-3 نانوغرام/مل (المعيار الجديد) أو 3-5 نانوغرام/مل (المعيار القديم) لدى الأطفال في بداية فترة البلوغ: حيث العمر العظمي = 9-12 سنة (لدى الفتيات)، و10-13 سنة (لدى الفتيان).
2. الاستجابة أقل من 5 نانوغرام/مل (المعيار جديد) أو 7-10 نانوغرام/مل (المعيار قديم) لدى الأطفال البالغين: حيث يزيد العمر العظمي على 12 سنة (لدى الفتيات) و13 سنة (لدى الفتيان).

- وفقاً لهذه المعايير الصارمة، يجب استقصاء العوز التام لهرمون النمو GH بشكل أكثر نوعية، وسنلاحظ انخفاض عدد المرضى الذين شُخِّص لديهم عوز هرمون النمو GH الغامض idiopathique في مرحلة البلوغ.
- يلخص الشكل 4-5 مخطط سير التشخيص.

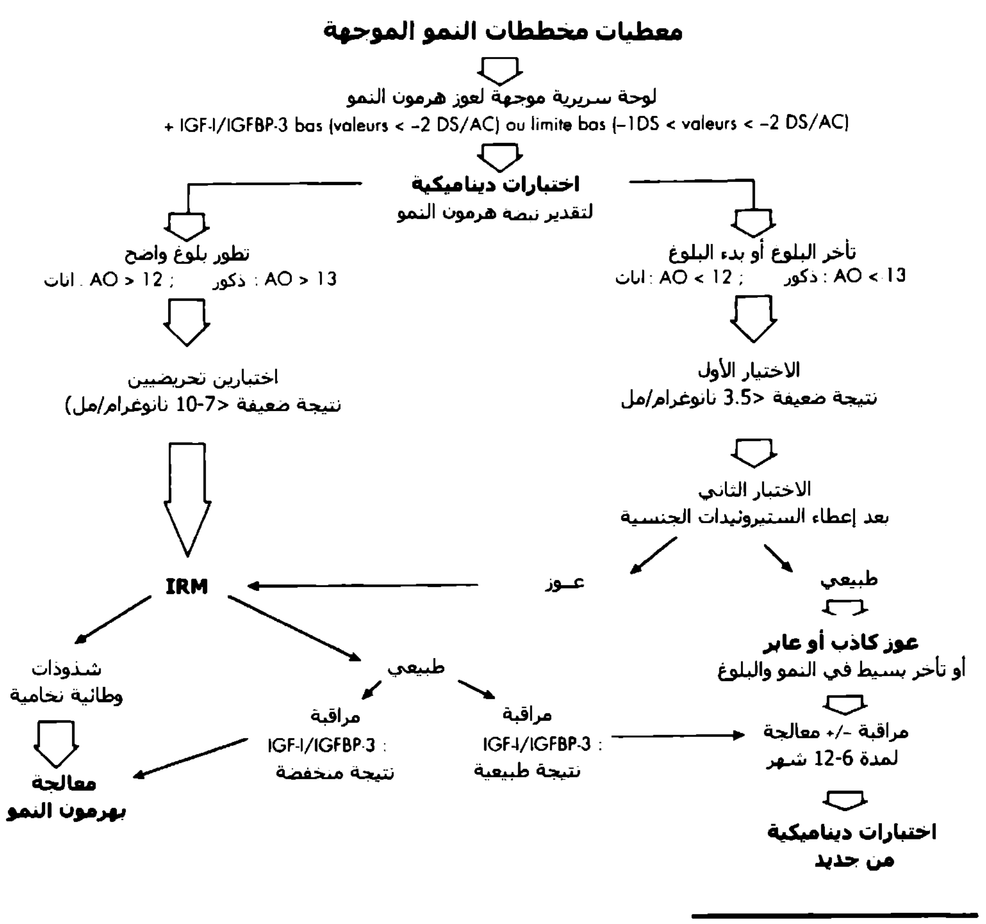
IV - نتائج تشخيص عوز هرمون النمو GH في مرحلة البلوغ: هل يجب التدخل في النمو أثناء تطور البلوغ؟

أ - في حال كان تطور البلوغ يحدث في عمر طبيعي:

- علينا الاعتراف أنه لا يوجد استطباب لتأخير بدء البلوغ الطبيعي، وخاصة بواسطة مماثلات LH، لدى الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو GH.
- من غير المفضّل أن نطيل فترة انتظار المريض الذي يتمنى، في أغلب الحالات، أن يبلغ طوله بأقصى سرعة ممكنة.
- في حالة تأخير البلوغ، يتناقص ربح الطول في فترة البلوغ مقارنة مع العمر، مؤدياً إلى اختلال الزيادة الإضافية في الطول، التي تُكْتَسَب مع البلوغ. وهناك خطر يتمثل في

عدم اكتساب الكتلة العظمية الطبيعية في عمر الرشد بسبب تأخر ونقص النضج العظمي، ومع ذلك يعتقد بعض المؤلفين بفائدة إيقاف البلوغ الطبيعي، في حال نقص هرمون النمو GH.

- حيث اقترحت بعض المعطيات الحديثة مؤخراً، أن تأخير التحام المشاشات، الذي يتم الحصول عليه باستخدام مماثلات LHRH، يحسن توقع الطول ويمكن أن يزيد من الطول النهائي، بالمقارنة مع المعالجة بهرمون النمو hGH فقط.

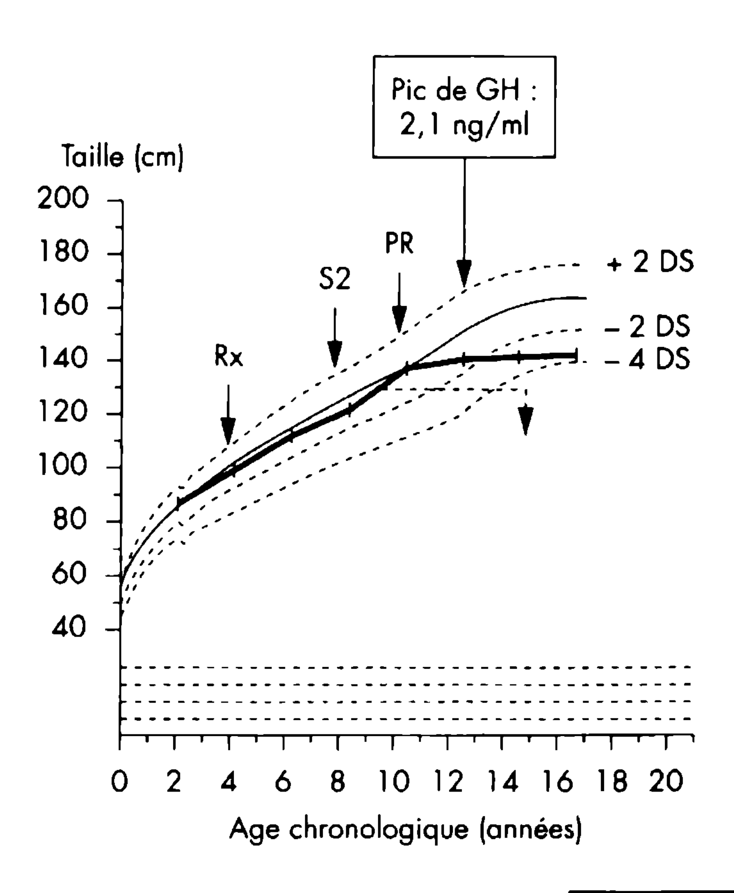


شكل 5-4: استراتيجية تشخيص نقص GH في مرحلة البلوغ

AO: Age osseux العمر العظمي، AC: Age chronologique العمر الزمني

ب - في حالة البلوغ المرضي:

- في حال قصور الأقناد أو موجهات الأقناد، يجب عدم تأخير المعالجة التعويضية بالستيروئيدات الجنسية.
- يعتبر حدوث البلوغ المبكر المترافق مع نقص GH فخاً تشخيصياً تقليدياً، يجب على الطبيب أن لا يقع فيه.
- هذه الحالة شائعة عند المرضى المصابين بأورام دماغية أو المرضى الذين عولجوا شعاعياً، حيث يتظاهر عوز هرمون النمو GH سريرياً بزيادة بسرعة نمو غير متغيرة، ويكون منحني الطول طبيعياً بسبب اختفاء أو تقنع تباطؤ سرعة النمو بتسارع البلوغ.
- لا يتأخر العمر العظمي، ولكنه يميل إلى التقدم مقارنة مع العمر الزمني.
- تؤدي الأعراض السابقة الخادعة إلى تأخير التشخيص، وفي حال عدم معالجة عوز هرمون النمو GH، يؤدي النضج العظمي إلى الالتحام المبكر لمشاشات العظام وبالتالي قصر القامة النهائي.
- يجب إجراء معايرة هرمون النمو GH بسرعة لدى المرضى الذين يعانون من خطر عوز هرمون النمو GH، والذين يلاحظ لديهم بداية ظهور أعراض البلوغ، مهما كان العمر، حتى عند عدم حصول تراجع في الطول. تستطب المعالجة الكابحة، في حال البلوغ المبكر، من أجل زيادة مدى الطول المتوقع.



شكل 6-4: اشـتراك حدوث عوز هرمون النمو GH مع البلوغ المبكر، لدى فتاة كانت قد خضعت للمعالجة الشعاعية (Rx)، لحدوث ورم دماغي لديها في عمر 4 سـنوات.
تـؤدي الـبداية المبكرة للبلوغ (S2 وفق تصنيف Tanner، PR ظهور الدورات الأولى) إلـى تقـدم العمر العظمي (الخطوط المنقطة)، المسؤول عن الحفاظ على سرعة النمو طبيعية، على الرغم من عدم كفاية موجة النمو التالية للمعالجة الإشعاعية.
لـم تـتم الإشـارة إلى عوز هرمون النمو GH، عند تراجع سرعة النمو، وهذا النقص لم يتأكد إلا متأخراً جداً في عمر 12 سنة، حيث الطول النهائي DS 4-.

خاتمة:

- يطرح العوز في هرمون النمو GH مشكلةً تشخيصية في فترة البلوغ.
- بالمقابل من الصعب إعطاء توصيات لدى الأطفال الذين يبدون استجابة تحت طبيعية لهرمون النمو.
- قد يشخص خطأً عوز عابر في هرمون النمو الـ GH بسبب الإفتقار إلى طرق المعايرة الحديثة اللازمة لتقويم إفراز هرمون النمو GH.
- تعتبر الاختبارات المراقبة ضرورية من أجل تقييم الجرعة العلاجية الفعالة من هرمون النمو الـ GH، من أجل استعادة الطول في مرحلة البلوغ.
- يجرى العديد من الدراسات على تحسين فهم المنشأ المرضي لعوز هرمون النمو GH في ذلك العمر، وبالتالي تحديد الشروط المثالية للمعالجة.

النضج العظمي الهيكلي خلال فترة البلوغ من الناحية الشعاعية

- يحدث لدى الطفل، في عمر 10-20 سنة، العديد من التغيرات الملحوظة والمرتبطة بالبلوغ حيث يتغير طوله وشكل جسمه وتتطور فيزيولوجيته وسلوكه النفسي والاجتماعي.
- وتلعب الهرمونات دوراً أساسياً في فترة الانتقال من هذه الطفولة إلى الرُشد.
- يتسارع النمو بشكل كبير جداً، وهو يكون بمقدار 7-6 cm/سنة في فترة البلوغ. تحدث قمة النمو وسطياً لدى الفتاة في عمر 11.5 سنة، ويمكن أن تصل إلى سرعة نمو بمقدار 8.3 cm/سنة. ويتوقف النمو كلياً في عمر 16 سنة.
- أما عند الفتى، فإن العمر الوسطي لحدوث قفزة النمو 13.5 سنة. وقد تصل سرعة النمو إلى 9.5 cm/ سنة، ويتوقف النمو وسطياً في عمر 18 سنة، يزيد الوزن بشكل موازٍ لزيادة طول الطفل.
- يتبع النضج العظمي تطور ظهور الصفات الجنسية، ولكن مع بعض الاختلافات بحسب الجنس.
- تسبق المرحلة الرابعة لتطور الأعضاء الجنسية، بحسب تصنيف Tanner، قفزة النمو لدى الفتى، بينما تكون قفزة النمو عند الفتاة أبكر (في المرحلة الثانية من تصنيف Tanner).
- من المهم إذاً، معرفة درجة النضج العظمي أثناء فترة البلوغ، وهذا أساسي في حال حصول اضطرابات في البلوغ، وخاصة تأخر البلوغ.
- تعطي درجة النضج العظمي فكرة عن درجة تقدم النضج وحتى تقدم البلوغ وعن توقع طول الطفل وخطر حصول تشوهات شكلية وخاصة الجنف.

I - ما طرق تحديد العمر العظمي:

- وضع العديد من طرق تحديد العمر العظمي و تعتبر الطريقة مثالية إذا كانت بسيطة وقابلة للتكرار ودقيقة.
- استخدام تقنيات ترقيم النقاط العظمية أو الوسم Cotation (الذي يقوم على ترقيم نقاط التعظم بحسب أبعادها) أو بالاستعانة بالأطلس.
- في الفترة العمرية حول البلوغ، تعتبر طرائق الوسم Cotation، كطريقة Acheson (الموضحة من قبل Tanner وSempé حيث يتم أخذ صور شعاعية لليد والمعصم)، من التقنيات ذات المدة الطويلة جداً، وبالتالي فلن تستخدم في الإجراءات الروتينية السريرية.
- تقوم طريقة Sauvegrain وNahum على وسم نضج نقاط المرفق المختلفة، وهي طريقة سهلة التطبيق، ويمكن استخدامها للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 8 إلى 14 سنة.
- يستخدم وسم القترعة الحرقفية crête iliaque (أو طريقة Risser) بالضرورة لقياس الخطر الكامن في تطور الجنف (التواء العمود الفقري). تشير الدرجة الخامسة من Risser إلى انتهاء النمو.
- أخيراً، إن الطريقة الأكثر شيوعاً هي الاستعانة بأطلس Greulich وPyle، حيث نقارن الصور الشعاعية للمعصم واليد اليسرى مع الأطلس. يمكن تحسين هذه الطريقة، وخاصة مع تقنية silverman، بإجراء الوسم والمقارنة معاً.
- يؤخذ على أطلس Greulich وPyle أنه أنجز في نهاية الخمسينات على مجموعة سكانية لم تعد تتوافق أبداً مع المرضى الذين تتم دراستهم حالياً.
- من الممكن أن يحدث انفصال في نضج الأصابع ونضج الرسغ، لكننا نعطي دائماً الأسبقية للأصابع في تقويمات النضج. إن الأهمية ليست للقيمة الدقيقة للنضج في لحظة معينة، ولكن الشكل العام لتطور النضج العظمي.
- حالياً، تتم دراسة عدد من طرائق التعرف الآلي على العمر العظمي بدراسة محيط العظم والتحليل الالكتروني للصورة. وحتى الآن لم تُعتمد أي تقنية في التطبيق العملي.
- لقد تم تصور إدخال نظام الشبكات العصبونية، ولكن صعوبة العمل والتطبيق أخرت العمل بهذه التقنية حتى الآن. ويمكن أن نتصور أن هذه الطرق ستصبح، في السنوات القادمة، مرجعاً للعمر العظمي.

II - ما المعلومات الي يمكن الحصول عليها:

- يمكن الحصول على معلومات عديدة وتتخطى مسألة الأرقام البسيطة للعمر العظمي، حيث يمكن تحديد عناصر التحليل وهي النضج والتمعدن والشكل.
- تعتبر دراسة شفافية الرسغ ونسبة قشر العظم - جسم العظم مؤشراً جيداً للتمعدن العظمي.
- على المستوى المورفولوجي، تُمكّن الدراسة الدقيقة لعدد من العلامات السريرية من وضع التشخيص الدقيق: سوء تكون عظمي، تناذر **Mc Cune-Albright** الخ...

III - ما قيمة المعلومات التي يتم الحصول عليها من تحديد العمر العظمي:

- من التقليدي أن نقول إنه عندما يكون العمر العظمي أقل من عمر الطفل الزمني يكون توقع الطول أفضل من الحالة التي يتوافق فيها العمر العظمي مع عمر الطفل الحقيقي. نفس الشيء، عندما يكون العمر العظمي أقل من العمر الطولي (AS)، في هذه الحالة يحدث استرداد للطول.
- إذاً، إن الخط الأفضل لنمو طفل ما يحدث عندما تتوافق العناصر الثلاثة **AO/AS/AC** ولكن توجد حدود لهذه المعادلة.
- كلما زاد تأخر النضج العظمي، ازداد احتمال وجود مرض عام حشوي، بينما نادراً ما يرتبط الأمر بمرض حشوي عندما يتوافق العمر العظمي مع عمر الطفل الزمني.
- يزود تحديد العمر العظمي الطبيب بنمطين من المعلومات:

1. المعلومات الكمية **Quantitative** (العمر العظمي الذي سيقارن مع معطيات رقمية أخرى، العمر العظمي، العمر الطولي، الطول،...الخ).
2. المعلومات الكيفية **Qualitative** وتسمح هذه الثنائية (الكمية والكيفية) بإغناء الفحص.

IV - العمر العظمي/ أداة كمية:

- ينتج النمو الغضروفي عن التوازن بين تكاثر الخلايا الغضروفية وتمعدن مناطق النمو الغضروفية، وبالتالي فإن النضج العظمي يخضع لتأثير العوامل الذاتية في خلايا اللحمة

الغضروفية trame cartilagineuce والعوامل الهرمونية (الهرمونات الدرقية، هرمون النمو وIGF-I، الستيروئيدات الجنسية).

- يعتبر أن الاضطرابات أو الشذوذات الكمية أو الزمنية في تعرض الغضروف إلى العوامل الهرمونية، تغير من سرعة النضج العظمي. و تلعب الستيروئيدات الجنسية دوراً أساسياً و مهماً في النضج العظمي، يتمثل في تقريب الحدود (التي تصوَّر شعاعياً) المحدَّدة reproductive التي ترافق عادة بداية البلوغ (العظم السمسمي Semoide للإبهام).
- أمكن تحديد دور الأستروجينات والأندروجينات، وذلك عن طريق دراسة المرضى المصابين بعيب وراثي في المستقبلات الهرمونية.
- في حالات العيوب النادرة لمستقبلات الاستروجين لدى الرجال، يحدث تخلخل عظمي وتأخر كبير في النضج العظمي ويظهر ذلك سريرياً بنمو يستمر بعد عمر 25 سنة، ومع عمرعظمي متوقف في حدود 14 إلى 15 سنة.
- يترافق نقص إنزيم الأروماتاز (الإنزيم الذي يحول الأندروجين إلى استروجين) عند الرجل بتخلخل عظمي ونضج عظمي غير مكتمل.
- تثبت هذه الأمثلة المرضية أن النضج العظمي يعتمد، لدى كلا الجنسين، بشكل مباشر على الاستراديول، وبالتالي يوجد انسجام بين تطور البلوغ والنضج العظمي لدى الفتاة بشكل أفضل من الفتى.

V - البلوغ المبكر:

- يعتبر النضج العظمي الناتج عن شدة التعرض المبكر للستيروئيدات الجنسية، علامة تدل على شدة وقدم البلوغ المبكر، ونستطيع بواسطته الحصول على معلومات أكثر من التي تقدمها الدراسة الهرمونية أو السريرية.
- يجب اعتبار العمر العظمي الذي يتقدم على العمر الطولي إنذاراً سيئاً، وذلك بعد الأخذ بالاعتبار طول الوالدين.
- نستخدم العمر العظمي غالباً لتقييم احتمال الطول العفوي ولإرشاد السريري إلى الاستطبابات العلاجية.
- لقد اقترحت طرق عديدة من أجل شرح و تفسير العمر العظمي إلى تنبؤ بالطول، والشيء المشترك بين هذه الطرق هو أنها جربت على مجموعة أطفال ينمون بشكل طبيعي ثم تم التحقق من صحتها في الحالات المرضية المختلفة.

- عند اختبار هذه الطرق، يجب علينا تحليل الأخطاء الروتينية (زيادة أو نقص تقييم و تقدير الطول) وécart type الانحراف المعياري.
- إن الطريقة الأكثر استعمالاً هي طريقة Pinneau وBayle التي تجمع العمر العظمي مع نسبة مئوية من طول النهائي.
- تميل هذه الطريقة، في حالات البلوغ المبكر لدى الفتاة (غير المعالجة) إلى زيادة خطأ تقدير الطول النهائي بـــ 2-1 cm، مع انحراف معياري écart type بـــ 4-3 cm. من هنا يجب أن ندرك أن إنذار عدم دقة توقع الطول هي من رتبة 8 cm في مرحلة البلوغ المبكر.
- تتأكد هذه المعطيات بعد إجراء المعالجة الكابحة، ومقارنة العلامات السيئة للتقدم العظمي الشديد قبل المعالجة مع نتائج العلاج.
- عند الفتى، نحتاج إلى عدد أقل من المعطيات فيما يتعلق بالطرق المستعملة، مع ذلك فمن المحتمل أن الخطأ في زيادة تقدير الطول النهائي للفتى أكبر بكثير من الخطأ لدى الفتاة.

VI - العلامات الرئيسية:

- بعيداً عن قياس العمر العظمي، وخاصةً بطريقة Greuliche et pyle، فإن ظهور العظم السمسمي في الإبهام، في عمر 11 سنة وسطياً لدى الفتاة، وعمر 13 سنة وسطياً لدى الفتى، مؤشر ممتاز على بدء البلوغ. وأيضاً بالنسبة لظهور العظم المعقوف L os Crochu.
- يبين الجدول 1-5 التواريخ الرئيسية لتعظم غضاريف المفاصل بحسب الجنس. ومن المهم معرفة التغيرات عند اختبار طريقة لتحديد العمر العظمي.
- يقوم اختبار Risser على تقدير حالة تطور نقاط أو نوى التعظم للقنزعة الحرقفية. يتم الوسم من 0-6 (جدول 1-5). تظهر النقطة الأولى في عمر 13-14 سنة لدى الفتاة، وعمر 15-16 سنة لدى الفتى.
- بشكل عام تنتهي النضج العظمي الكلي والتحام الجناح الحرقفي بعد 3 سنوات، يمكن أن يحدث عدم تساو في النضج العظمي بين الجانبين، ولهذا الاختبار أهمية و فائدة في ملاحظة نهاية النضج العظمي، وخاصة في حالة الجنف (التواء العمود الفقري).

جدول 1-5: التواريخ الرئيسية لتعظم غضاريف المفاصل بحسب الجنس:

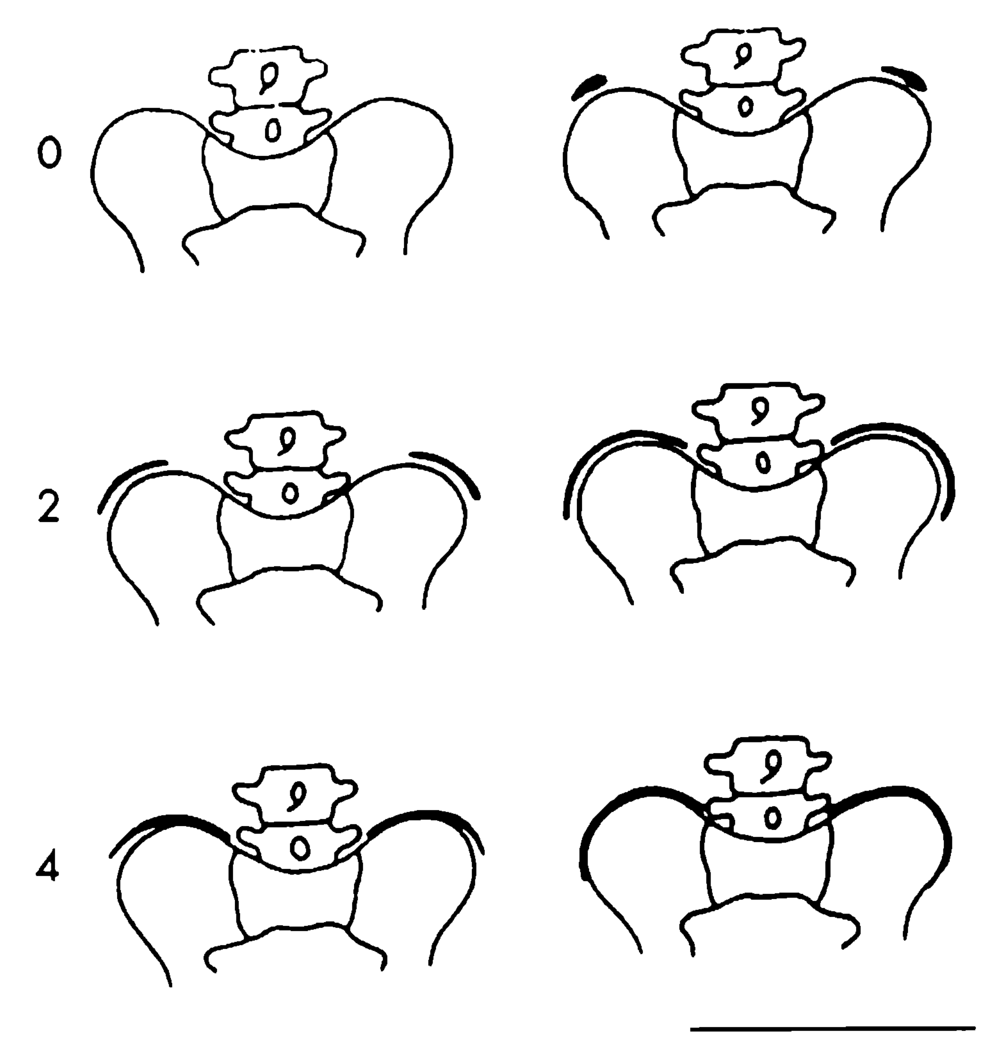
	الفتى	الفتاة
1- المرفق		
العضد	13.5-13 سنة	11.5-11 سنة
الزند	15.5-15 سنة	13-12.5 سنة
2- القدم ووترأشيل		
الإبهام	14.5-14 سنة	13-12.5 سنة
الشظية والظنبوب	16-15.5 سنة	14.5-14 سنة
3- اليد والمعصم		
السلاميات القاصية	15.5-15 سنة	13.5-13 سنة
الكعبرة	18-17.5 سنة	16.5-16 سنة
4- الركبة		
الحدبة الظنبوبية	15.5-15 سنة	14-13.5 سنة
الشظية	18-17.5 سنة	16.5-16 سنة
5- الورك والحوض		
المدورة الكبرى	15.5-15 سنة	14.5-14 سنة
الارتفاق الحوضي	بعد 18 سنة	18-17.5 سنة
6- الكتف والترقوة		
المدورة	16-15.5 سنة	14.5-14 سنة
الترقوة	بعد 18 سنة	18-17.5 سنة

VII - المحتوى المعدني العظمي الكلسي والبلوغ:

- تبين طرق تحديد الكتلة العظمية، التي تتعلق بقياس الامتصاص أو بقياس الكثافة العظمية، زيادة الكتلة العظمية في فترة البلوغ، وهذه الزيادة ملحوظة عند الفتى بشكل أكبر من الفتاة.

- وهذا يعني بالضرورة نضجاً أطول مدة لدى الجنس الذكري وزيادة أكبر في ثخانة قشر العظم وطول العظام، يؤثر البلوغ في هذه الأخيرة (ثخانة و طول العظم) أكثر من تأثيره في الكثافة والمحتوى المعدني للعظام.

- في فترة البلوغ، تزيد الكثافة المعدنية الوسطية، التي تكون جيدة على مستوى الفقرات القطنية وعنق الفخذ و تتضاعف من 4 إلى 6 مرات خلال 3 سنوات لدى الفتاة، وخلال 4 سنوات لدى الفتى.



شكل 5-1: تقويم الوسم Cotation من 0 ← 5 بحسب تطور نقاط التعظم للقنزعة الحرقفية.

- يـــزيد المحـــتوى المعدني للعظام بشكل أقل على مستوى الهيكل المحيط للعظام الطويلة. لا يتـــزامن النمو الأعظمي مع زيادة الكتلة العظمية. وهذا يمكن أن يفسر وجود فترة عابرة لهشاشـــة عظمـــية نســـبية أثناء المراهقة وبالتالي توجد قيمة مرتفعة للكسور لدى هؤلاء المراهقين.

- يعرض الجدول 2-5 القيم الوسطية للكثافة المعدنية العظمية بـ g/cm^2.

العمر (سنة)	الفتى			الفتاة		
	عنق الفخذ	المدورة	كامل الجسم	عنق الفخذ	المدورة	كامل الجسم
10	1.09-0.45	1.02-0.26	0.10-0.70	0.85-0.53	0.75-0.39	0.9-0.68
11	1.12-0.44	0.96-0.32	0.87-0.83	1.06-0.38	0.77-0.45	0.91-0.70
12	1.12-0.48	0.99-0.35	1.01-0.74	1.19-0.35	0.83-0.51	1.01-0.65
13	1.30-0.42	1.02-0.54	0.96-0.91	1.31-0.43	0.91-0.55	0.96-0.74
14	1.38-1.42	1.29-0.33	1.01-0.93	1.46-0.46	0.96-0.56	1.05-0.68
15	1.45-0.57	1.32-0.48	1.16-0.83	1.45-0.41	1.00-0.52	1.17-0.76
16	1.63-0.55	1.50-0.42	1.26-0.94	1.48-0.40	0.96-0.56	1.19-0.82
17	1.83-0.43	1.46-0.46	1.34-0.93	1.38-0.46	1.14-0.38	1.24-0.85
20-18	1.86-0.46	1.56-0.32	1.38-0.95	1.61-0.29	1.26-0.26	1.23-0.92

بيولوجية غضروف النمو في فترة البلوغ

I - الأحداث السريرية:

- تتضاعف سرعة نمو الهيكل العظمي للطفل أثناء البلوغ. حيث تحدث قفزة نمو مسؤولة عن حوالي 15% من الطول النهائي. وتنتج قفزة النمو في هذه الفترة عن فعل الستيروئيدات الجنسية وهرمون النمو النخامي (GH) وعامل النمو المحب للإنسولين IGF-I.
- ينتج التأثير التحريضي للستيروئيدات الجنسية على نمو الغضروف، عن تحريض المحور GH/IGF-I الكبدي.
- تزداد تراكيز الستيروئيدات الجنسية الجائلة في الدوران عند نضج الأقناد (المناسل). ويُحرِّض إفراز هرمون النمو GH بسبب زيادة سعة الدفعات الإفرازية.
- تترافق زيادة هرمون النمو GH الجائل في الدوران مع زيادة الإفراز الكبدي لـ IGF-I الذي ينتقل في الدوران مرتبطاً مع بروتينات حاملة نوعية، حيث يصل إلى النسج الهدفية، ويحرض نمو غضاريف مشاش العظام الطويلة.
- إن التأثير غير المباشر للستيروئيدات الجنسية على نمو الهيكل العظمي هو تأثير مرجح. مع ذلك سمحت بعض الملاحظات السريرية و اكتشاف وجود مستقبلات نووية لـ 17 β- oestradiol في المفاصل البشرية (R-E2) لدى كلا الجنسين، بتصور وجود فعل مباشر للستيروئيدات الجنسية، بشكل خاص للأستروجينات، على هذه النسج.
- تثبت ملاحظتان سريريتان الدور الأساسي الذي تلعبه الأستروجينات في نضج غضاريف النمو، لدى الجنسين:

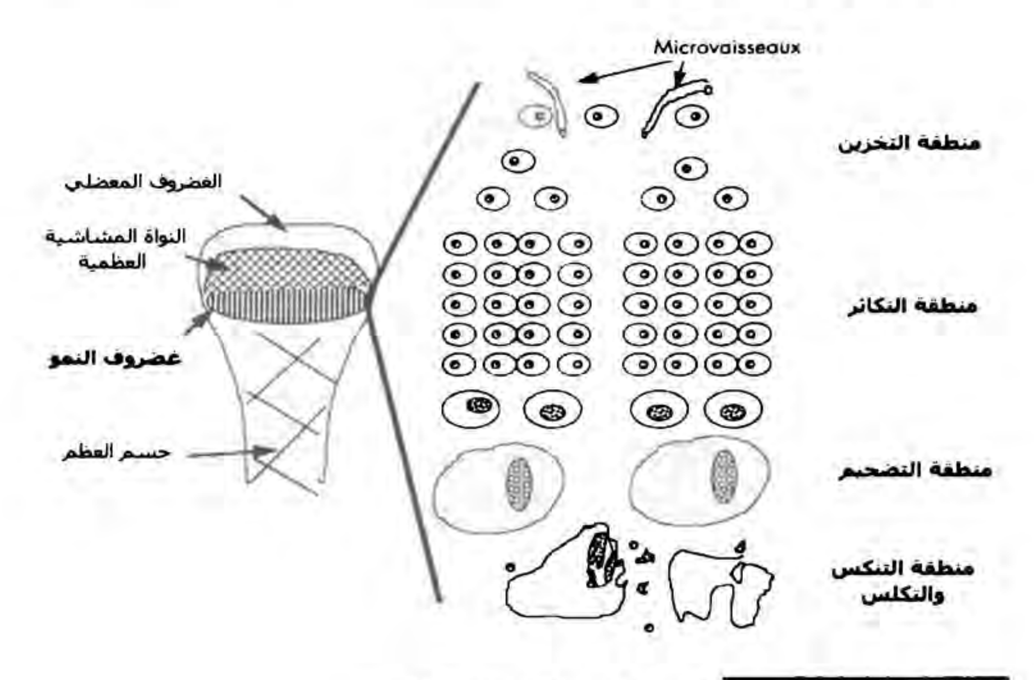
1. أولهما: شاب عمره 22 سنة، لديه R-E2 غير وظيفي بسبب طفرة في مورثة R-E2.
2. ثانيهما: حالة أخ وأخت مصابين بعيب في aromatase P-450، مما لا يسمح بالتحول الاستقلابي للأندروجينات إلى أستروجينات.

- أضف إلى ذلك العلامات السريرية المرتبطة بالاضطرابات الغدية الصماوية النوعية، و يعاني هؤلاء المرضى من ترقق العظام، ويزيد طولهم عن الطول الطبيعي، حيث لا تنغلق لديهم غضاريف النمو للعظام الطويلة، بينما تكون قيم الأندروجين الجائلة لدى الرجلين السابقين طبيعية.
- في الحالة الثانية، أدت المعالجة بالجرعات المرتفعة من الأستروجين إلى إغلاق غضاريف النمو بشكل كامل.
- أظهرت كل المعطيات السريرية محاسن التأثير التحريضي لـ GH/IGF-I على تسريع النمو، وتأثير الأستروجينات على إغلاق الغضروف.

II - البنية الخلوية لغضروف النمو:

- يتألف غضروف النمو بعد الولادة من طبقات خلوية متوضعة بعضها فوق بعض، توافق المراحل المختلفة و المتتالية للتمايز والنضج الخلوي الغضروفي (من حالة السكون إلى التكاثر ثم فرط التصنع وأخيراً التنكس الأولي) التي تصل إلى مرحلة الموت الخلوي.
- إن منطقة الاحتياط de-reseve والمنطقة العميقة للخلايا الغضروفية التكاثرية هما الوحيدتان اللتان تكونان على تماس مع الأوعية الشعرية الدقيقة.
- تبقى سماكة النسيج الغضروفي ثابتة طيلة فترة النشاط الاستقلابي لغضروف النمو، (أي كامل فترة النمو التالي للولادة بما فيها قفزة النمو في مرحلة البلوغ).
- لقد أثبت عند الفأر أن عدد الخلايا المتضخمة التي تختفي مع كمية البروتينات المطرقية (الملاطية) المتخربة تتعوض بنفس القدر بخلايا تعبر منطقة التخزين إلى منطقة التكاثر ويانتاج بروتينات مطرقية جديدة من هذه الخلايا.
- تتوقف فعالية الانقسام الفتيلي mitotic، في منطقة التضخيم الخلوي، كما يزيد حجم الخلايا الغضروفية ليبلغ 10 أضعاف حجم الخلايا الغضروفية في منطقة التكاثر.
- يبقى النسيج الغضروفي مقاوماً للاختراق الوعائي والتمعدن، أثناء كل مراحل التمايز الذي يسبق فرط النمو النهائي للخلايا الغضروفية.

- يترافق فرط النمو النهائي أو موت الخلايا الغضروفية بتمعدن للمطرق له حيث يحدث الموت الخلوي وفقاً لعملية مبرمجة.



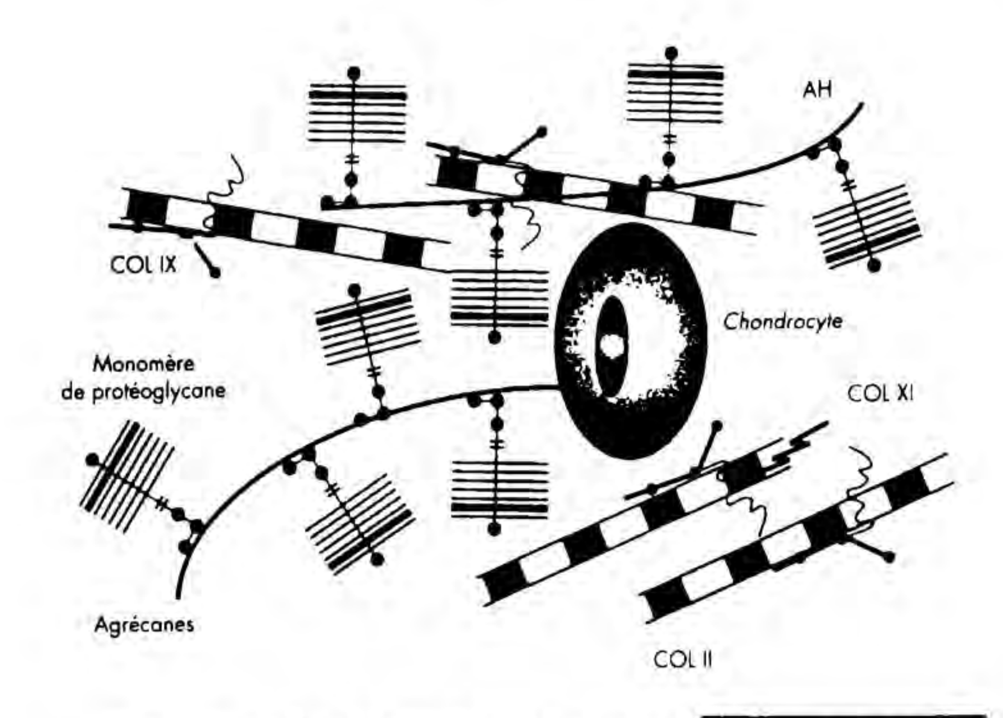
شكل 1-6: تمثيل تخطيطي للبنية الخلوية لغضروف النمو

- عندما تنتهي كامل عمليات النضج العظمي، تبدأ عمليات التعظم بفضل الخلايا العظمية (البانيات العظمية وكاسرات العظام) التي تكون قد اخترقت الغضروف في نفس الوقت مع الأوعية الدموية.
- تُهْضم منطقة التنكس الأولي الغضروفية بواسطة الكاسرات العظمية، ويستبدل بها تدريجياً نسيج عظمي، وهذا ما ندعوه التعظم غضروفي المنشأ. وبهذه العملية تنمو العظام الطويلة والفقرات وعظام قاعدة القحف.
- تنشأ قبة القحف وعظام الفك والوجه مباشرة من الحشو المتوسط **mésenchyme** بعملية تسمى تعظم الأغشية.

- في الأحوال الطبيعية، يختفي غضروف النمو كلياً ليستبدل به نسيج عظمي، بينما تبقى الغضاريف المفصلية والغضاريف الليفية التي تحيط بالأقراص disques بين الفقرات والارتفاق العاني، طيلة الحياة.

III - المكونات البروتينية للمطرق الغضروفي:

- يتألف المطرق الغضروفي من شبكة بروتينية من ألياف الكولاجين، التي هي بالضرورة من نمط الكولاجين II، تحوي الثقوب mailles على البروتين (البروتيوغليكان)، الذي يجذب جزيئات الماء بسبب شحنته السلبية. تقوم المتقدرات بصنع وإفراز هذه البروتينات.
- نعرف حالياً، أن نوعية وترتيب مكونات الشبكة البروتينية المطرقية بهذا الشكل ضرورية من أجل الحفاظ على شكل الخلايا والوظيفة الاستقلابية للغضروف.
- تتألف شبكة الكولاجين الغضروفية من كولاجين ليفي وغير ليفي. إن الكولاجين من النمط II هو الكولاجين الرئيسي لغضروف النمو، وهو بروتين سكري، ثلاثي الأبعاد homotrimérique، يتألف من 3 سلاسل متماثلة (a1(II)، ترمزها مورثة مواحدة COL2A1 تتوضع على الصبغي 12.
- تتغير كثافة ليفات الكولاجين II وتوجهها تبعاً لمرحلة النضج الغضروفي، وهذه الليفات نادرة ومبعثرة في منطقة الاحتياط de réseve، وتغزر شيئاً فشيئاً في منطقة التكاثر، حيث تشكل تلبّداً Feutrage مضغوطاً حول الخلايا وبين الأعمدة معطية مظهر سُباعيات septa طولية، تكون ثخينة في منطقة النمو المفرط.
- ترتبط الكولاجينات الأقل نسبة، الكولاجين نمط XI (8-10% من نسبة الكولاجين الكلي) والكولاجين IX (5% من نسبة البروتين الكولاجيني لغضروف النمو)، على ألياف الكولاجين II، وبهذا فإنها يمكن أن تحدد قطر هذه الألياف.
- الكولاجين ذو النمط X هو كولاجين غير ليفي ذو سلسلة قصيرة، ويتألف من 3 سلاسل a1(x). إن وجود هذا الكولاجين محصور في منطقة التنكس الغضروفية المتكلسة، ويبدو أنه يلعب دوراً هاماً في آليات التعظم الغضروفي عن طريق تثبيت الكالسيوم.
- إن البروتيوغليكان هو عبارة عن موحود يتألف من بروتين حامل 3 وبروتين مركزي coreprotein، ترتبط عليه سلاسل من عديدات السكاريد المخاطية أو glycosaminogly canes الكبريتية بروابط مشتركة، إن الجزيئات المرتبطة السابقة الذكر ذات طول وبنية مختلفة.



سكل 6-2: البنية العامة للمكونات البروتينية الرئيسية لمطرق غضروف النمو: حيث يظهر تنظيم لييفات fibrilles الكولاجين وتجمعات البروتيوغليكان protéoglycanes COL II والكولاجين من النمط II وIX وXI والحمض الهيالوروني AH.

- تتألف سلاسل **glycosaminogly canes** بشكل أساسي من **6.4** سلفات الكوندروئيتين وسلفات الكيراتان.
- تملك موجودات البروتيوغليكان خاصية فريدة في أنها تستطيع الارتباط بشكل غير تشاركي مع **glycosaminogly canes** غير المكبرتة وحمض الهيالورونيك بتوسط رابطة بروتينية، وتشكل بذلك تجمعات (ذات وزن الجزيئي يقاس بالملايين)، تسمى **agrécannes**.
- وصفت مؤخراً بروتينات سكرية ذات وزن جزيئي أقل بكثير من الوزن الجزيئي لـ **agrécannes** وهي حاملة غالباً لسلاسل جانبية من **glycosaminogly canes**، مكتسبة ميزة الارتباط القوي مع شبكة الكولاجين **II** والأغشية الخلوية أو مع عوامل النمو من نمط عامل النمو المحول β **Transforming growth factor (TGFβ)** وعامل نمو الأرومات الليفية الأساسي **fibroblast growth factor basique (BFGF)**، الخ.

- تقوم الخلايا الغضروفية أيضاً، في الشروط الفيزيولوجية الطبيعية، بتصنيع وإفراز العديد من حالات البروتينات protease (cathepsines وMétalloprotéase و-Collgénase 1 (MMP 1) من النمط 1 و Stromélgase 1 (MMP-3) والجيلاتيناز B [MMP-9])، وكذلك أيضاً antiprotéase نوعية. إن هذا الإنتاج هام، على الأخص، في منطقة التكاثر و منطقة التضخيم.

- إن cathepsines B وL هي حالات بروتينية حمضية يخزن جزء منها في الأجسام الحالة للخلايا الغضروفية المتضخمة (المفرطة النمو)، و الجزء الآخر يفرز داخل الملاط العظمي (المطرق)، حيث تساهم في تفعيل MMPs، وتحطيم أجزاء الكولاجين والبروتيوغليكان.

- من الضروري أن نذكر بأن عدداً معيناً من عوامل النمو (TGFβ وBFGF...) وCytokines (interleukine 1 β [IL 1β] وعامل التنخر الورمي tumor necrosis factor α [TNFα]،...) التي تفرزها الخلايا الغضروفية، ترتبط مع البروتينات الملاطية (المطرقية) التي تبقى جاهزة لتقوم بالتأثير على التكاثر والتمايز بطريقة autocrine-paracrine، استجابة لمنبهات لم يتم التعرف عليها بعد بشكل كامل.

- من بين هذه المنبهات، تعتبر زيادة ظاهرة الاصطناع والتدرك Turn-over للبروتينات المطرقية أحد الأسباب الأكيدة لتحرر هذه العوامل، حصرياً في مرحلة النمو في فترة البلوغ.

IV - غضروف النمو في مرحلة البلوغ:

- تتسارع عملية نضج الخلايا الغضروفية في مرحلة البلوغ، بشكل متناسق. وهذا يشير إلى زيادة عدد الخلايا الغضروفية المكتسبة في وحدة الزمن، وزيادة اصطناع DNA وتكاثر الخلايا الغضروفية وتسارع ظاهرة Turn-over للبروتينات المطرقية (زيادة اصطناع وتدرك هذه البروتينات) وعمليات التنكس الأولي (الموت الخلوي).

- ومن المعروف أن العوامل التي تتحكم بمجموع هذه العمليات هي عوامل وراثية وهرمونية وبيئية وتغذوية. ولم نتمكن حتى الآن من معرفة دورها جيداً في كل مرحلة من عمليات النضج، ومع ذلك، نستطيع بسبب التقدم الذي تم إنجازه في البيولوجية الخلوية والجزيئية في العشر سنوات الأخيرة، أن نقترح بعض الفرضيات التي تتعلق بطريقة ومكان تأثير الهرمونات الثلاثة التي تتدخل بشكل رئيسي في النضج الخلوي لغضروف النمو في مرحلة البلوغ (IGF-I وهرمون النمو GH والأستروجين).

أ - دور هرمون النمو GH وIGF-I وbFGF:

- يؤثر هرمون النمو GH تأثيراً مضاعفاً على الغضروف.

1. يؤثر بالطريق الغدي الصماوي، بتواسط IGF-I الكبدي.
2. يؤثر بشكل مباشر على الخلايا الغضروفية، نتيجة ارتباطه بمستقبله R-GH.

- يوجد R-GH، في الواقع، على الخلية الغضروفية في كل مراحل النضج الخلوي، بينما يوجد مستقبل IGF-I بالضرورة على الخلايا الغضروفية المتكاثرة و ما قبل المتضخمة النامية بإفراط. يتم التحكم بعدد مستقبلات هرمون النمو GH عن طريق GH نفسه، والهرمونات الأخرى مثل الهرمونات الدرقية أو الكورتيزونيات.

- يحث هرمون النمو GH، في الزجاج in vitro، تكاثر الخلايا الغضروفية. وهو يؤدي إلى إفراز IGF-I وإنتاج عامل النمو الآخر بشكل خاص bFGF، من الخلايا الغضروفية الساكنة.

- توجد مستقبلات لـ bGFG على الخلايا الغضروفية المتكاثرة، ويختلف تأثيره عن تأثير IGF-I.

- يحث bGFG الانقسام الخيطي بشكل كبير في الخلايا الغضروفية الساكنة، ويحث بمفرده على تمايز هذه الخلايا.

- إن IGF-I عامل محرض للانقسام الخيطي بشكل ضعيف، ولكنه يحرض على تمايز الخلايا الغضروفية، حيث يزيد بشدة اصطناع البروتينات المطرقية.

- والفرضية هي أنه في لحظة البلوغ، في الجسم الحي in vivo، تحرض زيادة القيم الجائلة لهرمون النمو GH الإنتاج الموضعي لـ bFGF وIGF-I، من قبل الخلايا الغضروفية لمنطقة التخزين de-réseve، والتكاثر الذي يحدث فيه اختراق للأوعية الغضروفية الصغيرة. يعمل bFGF، بتأثير autocrine-paracrine، على تكاثر الخلايا الغضروفية التي تبقى متمايزة بفضل الفعل المحرض لـ IGF-I.

- يقترح العديد من التجارب أن bFGF يبطئ عمليات التنكس البدني للخلايا الغضروفية بآلية غير معروفة، ويتجنب بذلك إغلاق الغضروف، أخيراً، إن دور مستقبلات هرمون النمو GH على الخلايا الغضروفية المتضخمة hypertrophique غير معروف.

الخليه الغضروفيه	التمايز	التكاثر	التضخم مبكر	التضخم متأخر	التنكس الخلوي
COL II	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)
COL X					(++)
R-GH	(+)	(+)	(+)	(+)	
R-IGF-I	(+)	(+)	(+)	(+)	
R3-bFGF		(+)	(+)		
	← ؟		R-E2α, R-E2β	؟ →	

شكل 6-3: مواقع التأثير المحتملة لهرمون النمو النخامي (GH) والأستروجينات وعوامل النمو: bFGF وIGF-I على النضج الخلوي للخلايا الغضروفية.

R-FGF, R-IGF-I, R-GH: مستقبلات FGF, IGF-I, GH.

R-E2β, R-E2α: مستقبلات الاستراديول من نمط β, α.

ب - دور الأستروجينات:

اتضح مفهومان أساسيان حتى الآن :

أ) للأستروجينات، عند الفتاة كما عند الفتى، تأثير مؤكد في تسريع عملية النضج العظمي لغضروف النمو، يأتِي هذا التأثير، عند الفتى، بعد التحول الاستقلابي للأندروجينات إلى أستروجينات بواسطة **aromatase** الكبدية أو حتى الغضروفية.

ب) توجد مستقبلات الاستراديول (**R-E2**) في غضروف في كلا الجنسين. ومع ذلك، لم تُحَدد المورثة الهدف لـ **R-E2** في الغضروف، كما أن موقع تأثيرها على النضج غير معروف أيضاً:(تسريع التكاثر، تسريع التمايز، تسريع **apoptose**).

- من المثير للدهشة أن نلاحظ، أن للاستراديول تأثيرات متعاكسة على الغضروف، في الجسم الحي **in vivo**، وفي الزجاج **In vitro**. فبالنسبة لتكاثر الخلايا الغضروفية، يكون الاستراديول محرضاً لدى بعض الأشخاص ومثبطاً لدى البعض الآخر.

- بالنسبة لاصطناع البروتينات وإفرازها من الخلايا الغضروفية (البروتيوغليكان والكولاجين نمط II)، يتعاكس تأثير الأستروجين بحسب الجرعة المستخدمة والعمر. يلاحظ التأثير المثبط للأستروجين على تدرك البروتينات المطرقية بالتراكيز الفيزيولوجية، بينما ينبه الاستروجين تدرك هذه البروتينات بالجرعات العلاجية.
- من بين المورثات الهدف المحتملة، تعتبر المورثات المرمزة لحالّات البروتين المعدنية للغضروف métalloprotéases (stromélysines, collagénases) مرشحة بشكل أساسي، ولكن يبقى أن نثبت ذلك.
- أمر آخر يجب التركيز عليه، وهو أن استجابة الغضروف لتأثير الاستراديول تتغير تبعاً للعمر، حيث تكون الاستجابة معدومة لدى الفتى في السنة الأولى بعد الولادة، لكنها تصبح إيجابية بين عمر 2-8 سنوات.
- يمكن أن يكون اختلاف الاستجابة مرتبطاً بتغير عدد المستقبلات R-E2.
- لقد فتح إثبات وجود نوعين من هذه المستقبلات: R-E2α وR-E2β، المجال أمام التوقعات الجديدة.
- في الواقع يختلف نوع المستقبل الموجود بحسب النسيج وبحسب مرحلة التمايز الخلوي. ففي العظام والغضاريف، يغلب الشكل R-E2β للمستقبل.
- يبدو أن المستقبل α يتوافق مع وصف R-E2 التقليدي. ولم توضح بعد الوظيفة النوعية للمستقبل β.
- أظهر Paech ومجموعته أن للأستراديول تأثيرات متعاكسة على نسخ المورثات الهدف (ومن بينها مورثات métalloprotéases) بحسب مستقبل R-E2 الذي يؤثر عليه الاستراديول.
- عندما يعمل الاستراديول عن طريق ارتباطه بالمستقبل R-E2α فهو يحرض نسخ المورثة، بينما يقوم بتثبيطها عندما يتواسط المستقبل R-E2β التأثير. نحتاج إلى إعادة صياغة هذه المعطيات التجريبية بإجراء دراسات تركز أكثر على الناحية الفيزيولوجية.
- اقترح أن اختلاف التأثير الناتج عن الارتباط بهذين النوعين من المستقبلات يمكن أن ينتج عن الفعل ثنائي الطور للأستروجينات الذي يرتبط بحسب الجرعة وباختلاف استجابة المستقبل وبحسب العمر.

- يبقى أن نحدد وظيفة كل من هذين النوعين من المستقبلات E2α وE2β، وتوضعهما المتعاقب في غضروف النمو، بحسب درجة النضج الخلوي للخلايا الغضروفية قبل البلوغ وفي أثناء قفزة البلوغ.

٧ - احتمالات الدراسة:

- يوشك العلماء على اصطناع سيكون مثيراً للاهتمام وهو اصطناع جزيئات أستروجينية ذات ألفة نوعية لأحد نوعي المستقبلات E2xα أو E2β من أجل انتقائية أفضل للفعل العلاجي الكابح أو المسرّع للنضج الغضروفي.

القهم العصابي

- أشير لأول مرة، تاريخياً، إلى القهم في المجال السريري، في أعمال **Laségue** حول القهم الهيستري، عام **1873**، وأعمال **Gnll** حول القهم العصبي عام **1874**. وهو ينتمي إلى زمرة "اضطرابات السلوك الغذائي، وقد ورد التصنيف الأكثر استعمالاً للقهم في المرجع الإحصائي والتشخيصي للاضطرابات العقلية:

Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux

- إن العلامة الأكثر نوعية للإصابة هي تغير هيئة الجسم الذي يؤدي الى نحافة سلبية وهذا ما يميز الإصابة عن الاضطرابات الغذائية غير النفسية كالتخوف من السمنة.

I - المعطيات الوبائية:

أ - الانتشار أو الشيوع:

- إن القهم العصابي هو مرض يصيب المراهقات بالضرورة، وقد ارتفعت نسبة حدوثه من **0.7** إلى **1.3%** لدى الفتيات من عمر **15-20** سنة. مقابل **0-0.09%** عند الفتيان.

ب - عوامل الخطورة:

1 - العوامل الاجتماعية السكانية:

- يشتهر هذا المرض بانتشاره في الطبقات الاجتماعية الراقية للسكان البيض في المناطق المتمدنة. إن للقهم العصابي **Anorexie mentale (AM)** توزعاً عرقياً وجغرافياً واجتماعياً متجانساً.

2 - *العوامل المهيئة:*

- تم التعرف على العديد من العوامل المهيئة: كالحمية القسرية المرتبطة بنشاطات معينة (عارضات الأزياء، الراقصات، ممارسة الرياضات البدنية والسويدية) أو بتعليمات طبية (كما في حال مرضى السكري). أو بسوابق لتناذر **Turner** أو الاعتلالات البولية المشوهة، أو الصعوبات الغذائية خلال الطفولة.
- قد وجد أن هذا القهم العصابي يحدث بالضرورة لدى الشرهات للطعام والبالغات مبكراً.

جدول 1-7: العلامات التشخيصية للقهم العصابي، وفق DSM-IV:

أ: رفض الحفاظ على وزن الجسم مساوياً أو أعلى من الوزن الطبيعي الأصغري (نسبة إلى العمر والطول) (على سبيل المثال: فقدان وزن يؤدي إلى وزن أقل من 85% من الوزن المنتظر، أو عدم القدرة على اكتساب الوزن في فترة النمو، مما يؤدي إلى وزن أقل من 85% من الوزن المنتظر.

ب: الخوف الشديد من اكتساب الوزن أو من فكرة السمنة، في الوقت الذي يكون فيه الوزن أقل من الطبيعي.

جـ: سوء فهم أو نظر المريض لشكل جسمه، أو التأثير الشديد للوزن وشكل الجسم على تقييم المريض نفسه، أو نفي المريض لفداحة هزال جسمه.

د: لدى الفتيات في عمر البلوغ، والنساء اللواتي يعانين من انقطاع الطمث amenorrhea (أي غياب الطمث، أو غياب 3 دورات طمثية متتالية).

الأنماط:

- نمط الحرمان أو النمط مقتضب restrictif: لا يظهر المريض بصورة منتظمة أثناء مرحلة القهم العقلي التي يمر بها، نوبات شره للطعام، أو يلجأ إلى الإقياءات المحرَّضة، أو أخذ المفرغات purgatifs (أي المسهلات والمدرات والحقن الشرجية)
- نمط مترافق مع نوب شره للطعام واقياءات وتناول المفرغات purgatifs: يبدي المريض أثناء مرحلة القهم العقلي التي يمر بها، بصورة منتظمة، نوبات شره للطعام، أو يلجأ إلى الإقياءات المفتعلة أو تناول المفرغات (أي المسهلات والمدرات والحقن الشرجية).

- تظهر العوامل المختلفة للشخصية أثناء الطفولة أو المراهقة، وجود قلق ناتج عن الانفصال أو المعاناة النفسية الداخلية وصعوبات شخصية غير مفهومة غالباً لدى هؤلاء الأطفال. لا يبدو وأن لسوابق الاعتداء تأثير هام.

3 - *العوامل المسرّعة:*

- وجدت عوامل مسرعة لدى ثلث إلى ثلثي المرضى: كالابتعاد عن الوسط العائلي، وتغيير المدرسة، واقتراب الامتحان، أو الخوف من الرسوب، وموت أو ابتعاد أحد الأقارب. والملاحظات القاسية والفظة التي تخص الشكل أو البلوغ أو الدورات الطمثية الأولى أو العلاقات الجنسية الأولى.
- وقد وجد أن المعاناة من صعوبة الحياة أكثر شيوعاً لدى المصابين بالقهم المقتضب **restrictif** من المقهومين الشرهين للطعام، وتزيد هذه المعاناة بمرتين ونصف عند المراهقين الطبيعيين.

4 - *العوامل العائلية:*

- إن اشتراك حدوث القهم العقلي **AM** لدى التوائم البنات متماثلي الزيغوت (اللواقح) يصل إلى نسبة **50%** تقريباً، بينما هذه النسبة عند متخالفي اللواقح **5%**، الأمر الذي يدل على وراثة أكيدة. تثبت الدراسات العائلية حدوث تراكم في اضطرابات السلوك الغذائي والاكتئاب.
- ولم تكتشف سوابق عائلية للإدمان على الكحول إلا في الشكل الشره للطعام.
- يؤثر العامل العائلي بشكل خاص، باتجاهين:

1. في قمع العواطف والانطواء الاجتماعي باسم الالتحام العائلي.
2. الخلاف بين الوالدين، مما يؤدي إلى صعوبة انفصال واستقلالية الطفل عن أهله. ويضاف إلى ذلك المغالاة في تقدير المظهر الاجتماعي على حساب فعالية ونشاط الطفل وتعبيره عن نفسه.

ج - المشاكل النفسية (**Comorbidité psychiatrique**):

- إن المشكلات النفسية، الأكثر شيوعاً، التي ترافق القهم العصابي **AM** من النمط المقتضب هي نوبات الاكتئاب (وهي شائعة جداً، تحدث بنسبة **40-60%** من الحالات)، واضطرابات الشخصية (**60-80 %** من الحالات) بشكل قلق (وسواسي، قهري، انطوائي) بالنسبة للنمط الحرمان، و (سلوك شارد و حزين مع صعوبات في السيطرة على النفس) بالنسبة للشكل الشره للطعام من القهم.

- بالنسبة للمشكلات النفسية الشائعة لدى المصابين بالقهم الشره للطعام، هناك أيضا القلق (حوالي 60% من الحالات)، والاضطرابات المرتبطة بتناول الكحول والعقاقير المخدرة (25% من الحالات). وتشير المشكلتان الأخيرتان إلى إنذار سيء.

II - نظريات التفسير:

- أدت التظاهرات المختلفة للمرض إلى نشوء عدة فرضيات تفسيرية، لكل واحدة منها منطقها الخاص.

أ - النظرية الاجتماعية الثقافية:

- تستدعي النماذج الاجتماعية الثقافية وجود اختلاف بين زيادة تناول الطعام والمبالغة في تنحيف الذات لأغراض اجتماعية بهدف السيطرة على الذات والنجاح.
- لا تبدو الأسباب الرئيسية واضحة لدى الجنس المؤنث، ولكن تبدي المريضة دائماً في فترة المراهقة صعوبة في التعامل مع الضغوطات القوية المحيطة. يعبر القهم عن انشغالات نرجسية (حب الذات) وحاجة ملحة إلى الاعتماد على الذات.

ب - النظرية الأخلاقية:

- تربط النظرية الأخلاقية القهم العقلي مع أزمة عائلية أو مع فترة تكون المراهقة فيها مهددة لتوازن المريضة. مهما كانت الحالة فإن العامل الأساسي هو وجود نزاع بين الوالدين يؤثر على الطفل، حيث تتحول المشكلة بين الوالدين إلى مشكلة مع الطفل.
- يسمح الاضطراب الغذائي أحياناً بإعادة بناء الاستقرار العائلي، أو يتحول إلى شكل من انتقام الطفلة من مشاعر الخداع التي عانتها بسبب المشكلة العائلية.

د - الفرضية الإدراكية السلوكية:

- يمكن أن تؤدي الآليات الطبيعية للتعليم والتكيف، التي تكون السيطرة عليها صعبة بسبب حاجات ومتطلبات المراهقة، إلى مخطط تكيف يكون فيه الرفض الاجتماعي للبدانة وقيم النحافة المثالية محرضاً مبالغاً فيه: يشكل غضب الوالدين أمام الرفض الغذائي للطفلة محرضاً سيئاً، بينما يكون التشجيع والقلق على الطفل والعناية به من قبل الوالدين والوسط المحيط، محرضاً إيجابياً ومشجعاً.

- يمكن شرح استمرارية السلوك القهمي بآلية التكيف الفاعل **operant** (البحث عن التأثيرات المحرِّضة كتجربة الصوم).
- سنرى بعد ذلك أن هذه المنهجية يمكن أن تقوم على أساس حيوي.
- يلاحظ من بين اضطرابات الإدراك:

1. اضطراب في فهم صورة الجسم يؤدي إلى اعتبار المريض نفسه سميناً.
2. المغالاة في تقييم القيمة الطاقية للأغذية، بالمقارنة مع الناس العاديين.

- في الحقيقة، إن عدم فهم شكل الجسم مماثل لما يحدث لدى المراهقات الطبيعيات.
- إن عدم فهم شكل الجسم، وتحديد نوعية القهم العصابي **AM** مقابل الاضطرابات الغذائية غير النفسية، يبدو أنه لا يخضع للكيفية، بل للكمية: يدلل عدم الفهم والتمييز بين شكل الجسم ودرجة النحافة على وجود الاضطرابات النفسية.

هـ - الفرضية الحيوية:

- تلاحظ الاضطرابات الغدية الصماوية والعصبية الغدية المتعددة في القهم العصابي **AM**، وتعتبر هذه الاضطرابات، إما سبباً في القهم العصابي، أو عاملاً في زيادة خطورة **AM**..

و - الفرضية النفسية التحليلية:

- تظهر التجارب النفسية التحليلية، حتى عندما يتشابه المصابون بالقهم في سلوكهم وطريقة حياتهم، أن البنية الشخصية الخاصة لكل المراهقات المراقبات لا تنكشف إلا أثناء المعالجة النفسية.
- لقد تحول اهتمام العلماء عن التأثير الغذائي، حيث إنهم يعتبرون الآن القهم العقلي مسألة ذات علاقة مع الشره.

– من أهم الاضطرابات المختلفة التي تبدو على المريضة:

- العلاقة مع الجسم وحاجاته وأنوثة المريضة والاعتماد على الأهل.
- تنكر المريضة حاجات جسمها وأعضاءها الجنسية وتنكر التحولات التي تطرأ على جسمها لأنها لا تستطيع أن تضطلع بمهامها.

- تكون المريضة في حالة من الفراغ العقلي الذي تستبدل فيه المشاعر والرغبات وتصورات الذهن بالإحساسات الجسمية.
- يعطي مظهر الجسم ونمط السلوك الجديد هوية جديدة للمريضة، التي تبدي بها نرجسية واعتماداً كبيراً على الضوابط ورغبات الآخرين وبخاصة الأم.
- يصبح القهم وسيلة دفاع مثيرة للتناقضات ضد هذا الاعتماد "إن هذا الذي أحتاج إليه، لأنني لا أحتاج إليه".
- يؤدي هذا السلوك القهمي إلى أن لا ترغب المراهقة بأي شيء، مما يحميها من الاعتماد على الآخرين ومن الإحباط.

III - المظهر السريري:

أ - الوصف السريري:

1 - *الشكل النمطي (النموذجي):*

- إن العمر الذي تبدأ فيه الاضطرابات هو بين 14-18 سنة بشكل عام، ويلاحظ غالباً فارق 2-4 سنوات بين ظهور الأعراض الأولى و بدء علاج المريضة.
- تختصر الأعراض السريرية بمصطلح DSM-IV، ويمكن أن تستمر حيل المريضة لتحديد غذائها وإجرائها للتفريغ purge، فترة طويلة كشكل من أشكال الطقوس الغذائية.
- تبدو الفتيات مفرطات في نشاطهن وتتعدد مراكز اهتمامهن، ويخفي فرط النشاط غالباً ندرة العلاقات الاجتماعية.
- يمكن أن يصل التنحيف التدريجي إلى 50% من الوزن الأولي، ويلاحظ تأخر في النمو الطولي (حيث يكون أقل من 2DS-) في 15 إلى 30% من الحالات، كما يتأخر البلوغ بشكل تقليدي.
- ولوحظ لدى بعض المرضى الخاضعين للدراسة، حتى عند الفتيان، حصول تأخر في فترة البلوغ.
- يحرم تأخر البلوغ المريضة من قفزة النمو المرافقة، لا يحدث انقطاع الطمث، في حال كانت العلامات التشخيصية أقل شدة من تلك الملاحظة في DSM-IV، إلا

لدى أكثر بقليل من نصف المريضات، وهو يسبق حصول النحافة الشديدة في خمس الحالات.

- يعتبر تصوير الإيكوغرافي الحوضي طريقة موثوقة لمراقبة تطور وظيفة المناسل بحسب الطول و نمو الجريبات المبيضية.
- تكشف العلامات السريرية الأخرى، في حال الضرورة، شدة سوء التغذية.

2 - *الأشكال السريرية:*

أ - بحسب الأعراض:

- كما نعلم أن القهم المقتضب **restrictive**، والشره للطعام **Boulmique**، يتميزان بالاقياءات المحرَّضة والإسراف في تناول المسهلات والتصرفات العنيفة المتمثلة بهوس السرقة والعدوان ضد الذات (قطع عضو من أعضاء جسمه). وتتطور الحالة بشكل عام نحو الأسوأ.

ب - بحسب الشدة:

- تبدو الأشكال البسيطة للقهم العصابي **AM** (التناذرات تحت السريرية أو الجزئية) شائعة. (تصل حتى **30%** بحسب الدراسات).

ج - بحسب العمر:

- تبدأ حوالي **10%** من حالات القهم العقلي قبل عمر **10** سنوات، وتصبح أكثر خطورة يترافق معها اضطرابات الشخصية العنيفة.
- يترافق القهم العصابي **AM**، غالباً عند الفتاة البالغة بظهور أو تطور مرض قد يكون معروف أو لا في فترة المراهقة، تؤدي تصرفات تحديد الغذاء وتناول المسهلات والشره المرضي للطعام إلى الحفاظ على الوزن تقريباً على الحد الأدنى.

د - بحسب الجنس:

- إن الفرق الوحيد. في القهم العصابي **AM** الذكري، هو تواتر حدوث اضطرابات الشخصية الجنسية حيث يصبح الشره للطعام أشد عند الذكور.

3 - العلامات التشخيصية:

- في حال افتقار الدراسات العلمية إلى علامات تشخيصية محددة، يجب أخذ جميع العلامات الأخرى بعين الاعتبار في الممارسة العملية، حتى لا نتأخر في بدء العلاج.
- يعتبر انقطاع الطمث و حدوث الاضطرابات في صورة الجسم، من العلامات النوعية الهامة.

ب - الاضطرابات الحيوية غير الغدية:

- تنتج الاضطرابات الحيوية غير الغدية عن سوء التغذية الشديد.

IV - الاضطرابات الغدية و الاضطرابات العصبية النفسية الغدية:

أ - الدراسة الوصفية:

1 - المحور الموجه للنمو:

- يفرز الهرمون الموجه للنمو GH بشكل نبضات، من قبل الخلايا الموجهة للنمو، في النخامى الأمامية ويتم ذلك بالتأثير المتناوب لهرمونين وطائيين:

1. GHRH (growth hormone-releasing hormone) الهرمون المطلق لهرمون النمو، وهو الهرمون المفعل المسؤول عن إفراز الهرمون بشكل نبضات.
2. هرمون السوماتوستاتين، المسؤول عن تثبيط النبضات الإفرازية وبالتالي انخفاض التراكيز البلاسمية لهرمون النمو.

- من المعروف أن الإفراز العفوي لهرمون النمو GH يزداد في حالات القهم العصابي AM، بسبب زيادة تواتر نبضات الإفراز (أكثر من زيادة سعة الإفراز) وتثبيط إزالة التراكيز البلازمية بين إفرازين. يرتبط الشذوذ الأول بزيادة تواتر إفراز GHRH، والثاني بتناقص مقوية السوماتوستاتين.
- تصبح هذه الاضطرابات أعظمية :

1. بسبب hexaréline، الذي يعزز إفراز GHRH واستجابة GH لهذا الهرمون، ولكنه لا يزيد استجابة هرمون النمو GH لـــ GHRH الخارجي.

2. بسبب مماثلات الأستيل كولين، المثبطة لمقوية السوماتوستاتين.

- ومع ذلك فقد صنفت دراسات متعددة مجموعة من المرضى، تتميز بانخفاض إفراز هرمون النمو GH.

بالنسبة للمحور القاصي الموجه للنمو فهو يتميز : بانخفاض التركيز البلازمي لـ IGF-I، (عامل النمو المحب للإنسولين -I) الذي يعتمد على التغذية و هرمون النمو GH معاً بآلية تعويضية تتمثل بزيادة عدد مستقبلات IGF.

2 - المحور الدرقي:

- نلاحظ انخفاض التركيز البلازمي لـ T3، أما بالنسبة للتراكيز البلازمية لـ T4 (الطليعة الهرمونية لـ T3) فيوجد احتمالان:

1. إما أن يكون التركيز البلازمي طبيعياً: و يلاحظ ارتفاع rT3 في البلازما.
2. أو أن يكون التركيز منخفضاً: حيث يلاحظ تأخر الاستجابة لـ TSH بعد التحريض بـ TRH (TRH = هو الهرمون الوطائي المطلق لـ TSH)، ولكن تبقى سعة الاستجابة طبيعية.
3. كما يلاحظ انخفاض تركيز TRH في LCR بشكل موازٍ، مما يدل على إصابة الوطاء.

3- المحور الموجه لقشر الكظر:

- يزداد فرط الكورتيزون، ولكن خلافاً لمرض Cushing، تحافظ القيم اليومية للإفراز على الايقاع اليومي، وتنخفض في فترة بعد الظهر، وتعود للازدياد في الجزء الأول من الليل.
- تبعاً للدراسات المقارنة، ينتج فرط الكورتيزون، على الأقل، عن انخفاض تصفية الهرمون و بشكل مواز لزيادة لإنتاجه.
- يؤدي انخفاض التراكيز البلازمية للبروتين الرابط للكورتيزول CBG إلى زيادة التوافر الحيوي للكورتيزون، على الرغم من عدم معاناة المريض سريرياً من فرط الكورتيزول.

- يبدو أن المقاومة الجزئية المفترضة للقشرانيات السكرية هي مقاومة مغايرة عن كونها مقاومة للارتباط بالمستقبل، وذلك وفق دراسات ارتباط القشرانيات السكرية بالخلايا اللمفاوية الجائلة في الدوران.
- فسر فرط الكورتيزول مع ACTH البلازمي الطبيعي، غير القابل للتحريض بعوامل إطلاقه الوطائية و CHRH الخارجي، بطريقتين مختلفتين أو بتفسير ثنائي المرحلة CRH:

1. الأولى: يحدد فرط إفراز CHRH إفراز الكورتيزول عن طريق ACTH.
2. الثانية: يتمتع قشر الكظر بتحكم ذاتي جزئي مع حساسية تفاضلية للوطاء والنخامى الأمامية ولكنها تُكْبحَ بفرط الكورتيزول.

4 - *المحور الموجه للاقناد:*

- ينخفض الاستراديول، بينما يكون التستوسترون طبيعياً. يتراجع إفراز موجهات الأقناد النخامية (FSH وLH التي يتم إفرازها عادة بشكل نبضات لدى الشخص البالغ) في مرحلة ما قبل البلوغ أو في حال البلوغ المبكر، وكذلك الأمر بالنسبة لاستجابتها لـــ LHRH والهرمونِ الوطائي المطلق لها: حيث تتناقص سعة النبضة الإفرازية لـــ FSH ولـــ LH أيضاً، ولا يتم إفرازِ هذه الأخيرة في فترة النوم، وتتغاير استجابة FSH لـــ LHRH، حيث تزيد أحياناً، أما استجابة LH فهي منخفضة ومتأخرة.
- يؤدي تسريب LHRH بشكل دفعات إلى إطلاق LH نبضي طبيعي، وسعات نبضية إفرازية FSH غير مكتملة.

5 - *هرمونات النخامى الخلفية:*

- تزداد العتبة البلازمية للاستجابة أرجنين–فازوبرسين للمحرضات الحلولية (كتسريب كلور الصوديوم) بالنسبة للهرمون المضاد للإدرار و أرجنين–فازوبرسين. كما تزداد تراكيزها في LCR.
- لا يستجيب التركيز البلازمي لـــ ocytocine (الهرمون المحرض للمخاض وإفراز الحليب) للاستراديول أوانخفاض السكر المعتمد على إنسولين، كما تنخفض تراكيزه في LCR.

ب - الآليات:

- اقترحت آليتان رئيسيتان لشرح الاضطرابات الغدية الصماوية المشاهدة في القهم العصابي AM:

1. سوء التغذية.
2. الاضطرابات العصبية النفسية البدئية.

- ومع ذلك، فإن العديد من الشذوذات لا يدخل ضمن المنهجين السابقتين:

1. المقاومة المحيطية النسبية والعابرة للكورتيكوئيدات السكرية.
2. تناقص الفعالية الإنزيمية لقشر الكظر، كإنزيم 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase الذي نستدل على نقص فعاليته نتيجة لحدوث انفصال بين فرط الكورتيزولية وبين التركيز البلازمي الطبيعي لـــ déhydroépiandrostérone وإنزيم desmdase 17-20 الذي نقترح نقص فعاليته عند انخفاض نسبة Δ4-androsténedione/17-hydroxyprogestérone تحت تأثير synachéne.

1 - *فرط الكورتيزولية:*

- يمكن أن يكشف فرط الكورتيزولية الناتج عن فرط إفراز CHRH وجود حصار طاقي، كآلية غير نوعية ذات منشأ نفسي عصبي.
- عند إحداث فرط الكورتيزولية تجريبياً عند الحيوان بشكل فيزيائي أو نفسي أو حسي، لوحظ أنه يترافق مع زيادة في تعبير ARN الرسول لـــ CHRH، ليس فقط داخل النواة الجانب بطنية الوطائية، التي يأمر منها بإفراز ACTH، ولكن أيضاً في نوى أخرى وطائية وقشرية وجذعية.
- في الأمراض النفسية، يعتمد فرط الكورتيزولية على قوة الشدة النفسية الداخلية stress: ويوجد ذلك فقط في الأطوار الفعالة للقلق والفصام.

2- *الليبتين:*

- يشكل الليبتين، هرمون الخلية الشحمية المكتشف حديثاً، حلقة متوسطة بين سوء التغذية و بين مختلف الاضطرابات العديدة الغدية الملاحظة في القهم العصابي AM. ترمزه مورثة ob في الفأر ومورثة LEP عند الإنسان، ويتميز بأن تركيزه البلازمي

يرتبط بالكتلة الشحمية، ويعتمد على الجنس، حيث إنه أكثر ارتفاعاً لدى الإناث من الرجال عند تساوي دلالة البدانة Indice de corpulence (BMI).

- يعرف الليبتين بأنه هرمون "موقف شحمي" حيث ينقص الشهية ويؤدي إلى الشبع ويحفظ المصروف الطاقي في مستواه الأساسي المنخفض، وهذا ما توضحه تأثيرات إعطائه بشكله التأشيبي إلى الفئران الطبيعية والبدنية وراثياً، والتي خضعت لإزالة متوافقة اللواقح Homozycot لمورثة الليبتين لدى الفأر (ob/ob). بالإضافة لذلك، يعدل الليبتين المحور الموجه للنمو.
- إن الفأر (ob/ob) هو فأر عقيم، وقابل للشفاء عند إعطاء الليبتين المؤشب.
- يستطيع الليبتين أن يشرح أيضاً فرضية Frisch ed McArthur التي تقول، إنه بغض النظر عن العمر، فإن الفتيات الطبيعيات يجب أن يصلن إلى وزن حرج يقدّر بـــ 48 كيلوغراماً حتى تبدأ دوراتهن الطمثية.
- كما أنه يسرع بلوغ الفأرة الأنثى الطبيعية. يمارس تأثيره على المحور الموجه للنمو على مستوى المهاد والنخامى معاً، وقد درس هذا التأثير في زرعات أعضاء مخبرية.
- ينخفض تركيز الليبتين، في القهم العصابي AM كما في جميع حالات النحافة غير النوعية، تحت قيمة 4 µg/l ويرتبط عكسياً مع مشعر البدانة.
- إن عتبة التركيز البلازمي لليبتين، التي يبدأ انقطاع الطمث عندها بالظهور، هي 1.85µg/l. كما ينخفض تركيز الليبتين في LCR ولكن بنسبة أقل لانخفاض تركيزه في البلازما.
- يستطيع الليبتين أن يلعب دوراً هاماً أيضاً في تقليل نقص الهرمونات الدرقية وفي فرط الكورتيزولية التي يتم إحداثها تجريبياً بسوء التغذية، وبتصحيح الاضطرابات بحقن الهرمون المؤشب.
- من المحتمل أن هذه الاضطرابات متواسطة بالببتيد العصبي Y (الذي يطل الليبتين التعبير عنه بشكل طبيعي في النواة الجانب البطنية الوطائية) جزئياً، وهذا الببتيد محرض قوي للشهية. يرتفع تركيز الببتيد العصبي Y في البلازما و LCR للمرضى المصابين بالقهم العصابي AM.
- من جهة أخرى، يزيد الليبتين الاستقلاب الأساسي بآلية بيتا أدرينالينية مركزية.

- في القهم العصابي، يدلل على خلل الوظيفة البيتا أدرينالينية، لعدم حدوث تعديل استجابة GH لـــ GHRH بالشادات والضادات بيتا أدرينالينية.

3- الببتيدات الأفيونية:

- تزداد الفعالية الأفيونية الإجمالية، التي تم تقديرها بتشعيع المستقبلات، في السائل الدماغي الشوكي (LCR) أثناء الإصابة بالقهم العصابي AM.
- إن بيتا إندورفين bêta-endorphine الذي تفرزه النخامى الأمامية مع ACTH انطلاقاً من طليعة مشتركة (por-opiomélanocrtine)، ليس مسؤولاً عن زيادة الفعالية الأفونية، (ولا يمثل إلا 1% من الفعالية الأفيونية الكلية)، كما لا يعتبر dymorphine (وهو ببتيد أفيوني آخر جديد بتركيز طبيعي) مسؤولاً أيضاً عن زيادة الفعالية.
- إذاً يتعلق الأمر بمادة أفيونية لم تحدد بعد. بالمقابل، لوحظ ارتفاع تركيز bêta-endorphine البلازمي لدى بعض المصابين بالقهم العصابي.
- يبدو أن استجابة الجهاز الأفيوني منخفضة للمؤثرات الخارجية، وذلك بشكل مخالف لهذه الفعالية الأفيونية المفرطة لسبب قد يعود إلى عدم الحساسية.
- تقوم الببتيدات الأفيونية، بشكل طبيعي، بتثبيط إفراز ACTH وموجهات الأقناد، وتحرض إفراز البرولاكتين لدى الإنسان. والحال، أننا لا نلاحظ، في AM، زيادة التراكيز البلازمية لـــ LH بتأثير ضادات μ الأفيونية (النالوكسون والنالتريكسون).
- من جهة أخرى، لا يؤدي المورفين (شاد μ أفيوني) إلى تغيير التركيز البلازمي للكورتيزول والبرولاكتين.

4 - الوسائط العصبية الأخرى:

أ - النور أدرينالين:

- تتمثل عدم الحساسية لجهاز الألفا أدرينالين المركزي، الذي يشكل النور أدرينالين وسيطاً عصبياً فيه، بانخفاض استجابة هرمون النمو GH للكلونيدين (شاد صنعي).

ب - السيروتونين:

- تتمثل عدم الحساسية لجهاز السيروتونين بانخفاض استجابة البرولاكتين لطلائع وشادات السيروتونين.
- وقد وجدت هذه الشذوذات في حالات الاكتئاب داخلي المنشأ، وتشارك وجودها اضطرابات غدية صماوية بدئية في القهم العصابي AM.

ج- العلاقة بين اضطرابات الغدد الصم واضطرابات السلوك الغذائي والنفسي الإدراكي (الحسي):

1 - السلوك الغذائي :

- يمكن أن تنتج اضطرابات السلوك الغذائي، المشاهدة في القهم العصابي AM، عن اضطرابات الغدد الصم: كفرط إفراز CHRH، واضطراب إفراز بيتا إندورفين.
- على العكس من ذلك، يلعب انخفاض إفراز الليبتين وزيادة إفراز الببتيد العصبي Y (وهما عاملان، مولد للقهم ومحرض للشهية، على التوالي) دوراً واقياً بشكل أساسي، و يمكن تصحيح التركيز البلازمي لليبتين، في طور إعادة التأهيل الغذائي و بالتالي تصحيح القهم والنحافة.

2 - الاضطرابات النفسية الإدراكية:

- يعتقد أن فرط إفراز CHRH يؤدي إلى فرط النشاط المرافق للحالة المرضية. ييسّر الفازوبرسين اكتساب الذاكرة، بينما يعيق الأوسيتوسين استخدام الذاكرة.
- وبالتالي فقد افترض أن ارتباط فرط إفراز الفازوبرسين ونقص افراز الأوسيتوسين، في القهم العصابي AM، يسهل بقاء النتائج السيئة للتغذية.
- يدفع فرط إنتاج الببتيدات الأفيونية إلى ترافق القهم العصابي AM مع الإدمان على الكحول والأفيون، وهذا يدعم فرضية "الإدمان السلوكي".
- في الحقيقة، توجد علاقة بين ارتفاع التركيز البلازمي لـــ beta-endorphine والأعراض الموصوفة من قبل المصابين بالقهم في بداية الحالة المرضية (شعور بالنشوة، اضطرابات صورة الجسم، فرط الحس، اضطراب مفهوم الزمن) والملاحظة أيضاً في حالات الإدمان على الكحول والعقاقير المخدرة.

٧ - تطور المرض:

أ - التطور العام وعوامل الإنذار:

- تلاحظ استعادة الوزن المرضية في 50-70% من الحالات وسطياً، وعودة الدورات الطمثية في 50-70% من الحالات دون أن تكون هناك علاقة مع عودة الوزن الفيزيولوجي، وعودة التصرفات الغذائية إلى الحالة الطبيعية في 30-70% من الحالات.
- شوهدت أعراض اكتئابية وسواسية مستمرة في 50-80% من الحالات.
- يعتبر التكييف الاجتماعي مُرضياً في 20-70% من الحالات، ولكن لوحظ الإزمان المرضي (استمرار الاضطرابات بعد 5 سنوات) في 20% من الحالات.
- بالعودة إلى معطيات الأدب الطبي، نعتبر العوامل التالية عوامل إنذار إيجابية:
  1. بداية الأعراض في عمر مبكر.
  2. العناية المبكرة والمطولة.
  3. الشخصية من النمط الهيستيري.
  4. عدم حدوث النـــزاع بين الطفل والأبوين.
  5. الحالة الاجتماعية الجيدة.
- أما عوامل الإنذار السيئ فهي:
  1. التصرف الشره للطعام.
  2. تناول المفرغات أو المسهلات بالمشاركة.
  3. النحافة.

ب - الاختلاطات الطبية:

- إن المشكلات الصحية غير نوعية وهي مرتبطة بسوء التغذية: الضعف، انخفاض الحرارة، انخفاض السكر، التجفاف، الضعف القلبي، اللانظمية القلبية، الوذمة، اعتلالات الكلية المترافقة بنقص البوتاسيوم، التكزز، النزوف، فقر الدم، تسوس الأسنان، وهن واصفرار الجلد، ازرقاق الأطراف.
- وهذه الأعراض الثلاثة الأخيرة يمكن أن تعطي الفتاة منظراً شائخاً بشكل مبكر.

- وقد أشير إلى النسبة المرتفعة لحدوث تخلخل العظام الناتج عن عوامل متعددة (نقص غذائي، قصور الأقناد، فرط الكورتيزولية) الذي قد يسبب كسوراً مرضية. كما يمكن أن يتناقص الطول النهائي.

ج - الوفاة:

- تتراوح بحسب الدراسات تتراوح من 0 ← 22%، يزداد خطر الوفاة بشكل عام ستة أضعاف عن الناس العاديين، وهذا ناتج، في المقام الأول، عن المشكلات الصحية (ثلاثة أرباع الوفيات)، وفي المرتبة الثانية عن الانتحار (ربع الوفيات). ولكن يبدو، مع ذلك، انخفاض نسبة الوفيات (4.5% في الدراسات الأخيرة) بفضل تحسن العناية بالمرضى على مستوى سوء التغذية والاضطرابات النفسية.

VI- مبادئ المعالجة:

- إن معالجة AM غير سهلة، وحتى الآن لم توضع قوانين وخطوات ثابتة للمعالجة. وهي تقتضي وضع تقييم سريري دقيق للمراهقة في البداية وبالحديث مع المصابة وعائلتها، حتى نتمكن من وضع خطة علاجية مخصصة للحالة وقابلة للتعديل بحسب التقييم و التطور.
- وبهذا نتمكن من وضع ترتيب للأهداف العلاجية، بحسب أسبقيتها، مع ترتيب التقنيات المستعملة للحصول على أفضل فعالية.
- يمكن اللجوء إلى نقل المريضة للمشفى، قبل كل شيء، بسبب الاضطرابات الجسدية، واضطراب المزاج وأفكار الانتحار، وغياب دعم العائلة للمريض، وعدم نجاعة المعالجة الفيزيائية خارج المشفى.
- يجب أن يكون نقل المريض إلى المشفى بداية لنشوء تعاون علاجي بين المختصين، الأمر الذي يسهل إجراء عمليات المعالجة النفسية للمريضة أو العائلة، وعلاوة على ذلك إعادة الوزن إلى الحالة الطبيعية وإعادة التعليم الغذائي للطفلة.
- حيث يجب وضع خطة علاجية جسدية ونفسية. ويجب ألا تنقل المريضة للمشفى إلا بناء على موافقة مسبقة من الأهل، باستثناء وجود حالة فيزيولوجية طارئة للمريضة.
- إن العزل ليس طريقة للعلاج ولكنه بكل بساطة يهدف "إلى انتشال" الطفلة من جو التفاعلات النفسية العائلية المَرَضية.

يقدم الجدول 2-7 التقنيات العلاجية المستخدمة.

جدول 2-7: التقنيات العلاجية

التقنية	ملاحظات
معالجة غذائية	يجب تجنب الإكراه وعوامل الشره للطعام الهدف الوسطي: كسب وزن 1-2 كغ / أسبوع. استخدام التقنيات السلوكية: منحني الوزن – التشجيع الإيجابي – إزالة التحسس الاجتماعي.
معالجة إدراكية سلوكية	• تركز على التصرفات القهمية والاندماج الاجتماعي والثقة بالنفس وتقدير النفس. • استخدام استراتيجيات متعددة: إعادة التأهيل réattribution، مسألة الثقة، الجدوى (موازنة فوائد وسيئات خيار ما). labeling (التركيز أو تعليم مسألة الانحراف السلوكي). • البحث عن خيارات جديدة: تغيير موقف الطفل إلى موقف أكثر إيجابية، زيادة الثقة بالنفس.
المنهجية الجسمية	الأهداف: منع فرط النشاط الجسماني، تحسين فهم الذات. التقنيات المختلفة: التهدئه، التدليك، استعمال المرايا والكاميرا.
المعالجة العائلية	تهدف إلى تسهيل استقلالية الطفل وتبادله العاطفي في حضن عائلته.
المعالجة في مجموعات	مجموعات للحوار والإبداع، self-help groups مجموعات تنقذ ذاتها بذاتها. الجمع بين المصابين بالأمراض المختلفة. احترام و الانتباه إلى مضادات الاستطباب والاهتمام بها: النحافة أو الرفض الشديد للعلاج، فشل المعالجات السابقة، غياب الاستقلالية، الانعزال من المجتمع. من الصعب إثبات فعالية المعالجة. تسهل مجموعات الأباء فهم الأطفال ودعمهم ضمن المشروع العلاجي وسؤالهم ومقدراتهم على قبول حل مشكلاتهم.
المعالجة الدوائية	سيبروهتيبادين (فاتحات الشهية). مضادات الاكتئاب (في حال الإكتئاب). المهدئات العصبية (ينقص فرط النشاط الفيزيائي و يزيد الوزن). حالات القلق (فعال في معالجة القلق و القلق الاجتماعي). المضادات الأفيونية (ينقص الإقياءات المحرضة).
التحليل النفسي	صعوبة إقامة علاقة ثنائية مع المصابة بالقهم، بهدف استمرار مراقبتها. أهمية إدخال وسائل مختلفة في العلاقة (كسب الوزن، طبيب مختص) بهدف إنشاء مشروع علاجي ناجح.

خاتمة

- إن معالجة القهم العصابي AM طويلة وصعبة وتتطلب دائماً تدخل العديد من الأخصائيين: أطباء غدد الصم، أطباء نفسيين، حيث قد يطلب منهم أن يتدخلوا في لحظة أو أخرى.
- علاوة على أن كل أخصائي مسؤول عن عمله في مجاله الخاص، من الواجب أن يتشابك عمله مع عمل الأخصائيين الآخرين ضمن مشروع علاجي واحد. مهما كانت الطريقة العلاجية، داخل المشفى أو خارجه، من الضروري توحيد شروط العمل الجماعي.

ملحق 1-7:

الاختصارات:

ACTH : corticotrophine hypophysaire الموجه النخامي لقشر الكظر

AM : Anorexie mentale القهم العصابي

CBG : Protéine circulante vectrice du cortisol

البروتين الجائل في الدوران الرابط للكوريتزول

CHRH : hormone hypothalmique de libération de

الهرمون الوطائي المطلق لـ ACTH

GH : Hormone de croissance هرمون النمو

GHRH : Hormone hypothalamique de libération de GH

الهرمون الوطائي المطلق لهرمون النمو

IGF-I : Facteur de croissance in sulinominétique-I –I عامل النمو للإنسولين

LCR : Liquide céphalo-rachidien السائل النخاعي الشوكي

LHRH : hormone hypothalamique de libération de LH et FSH

الهرمون النخامي المطلق لـ FSH et LH

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TRH : hormone hypothalamique de libération de la TSH

الهرمون الوطائي المطلق لـــ **TSH**

TSH : thyréo stimuline hypothalamique الهرمون النخامي المحرض للدرق

الفصل الثامن

معالجة تناذر تورنر

- يعتبر تناذر Turner مسؤولاً عن اضطرابات النمط الشكلي أو الجسدي، التي يمكن تصحيحها في أغلب الحالات بشكل كامل أو جزئي، بالمعالجة العرضية.
- إن قصر القامة هو أحد الشكاوى الرئيسية للمريضات، وتأتي المعالجة بهرمون النمو في المقام الأول.
- قد توافرت المعطيات عن الطول النهائي بعد التجارب العلاجية التي دامت حوالي 10 سنوات.
- يتطلب سوء تشكل الأقناد حصول تحريض البلوغ ثم معاوضة أستروجينية بروجسترونية.

I - المعالجة بهرمون النمو:

أ - الطول النهائي العفوي:

- يشكل قصر القامة ظاهرة مميزة للمصابات بتناذر تورنر. تورد الدراسات الفرنسية أن الطول النهائي العفوي يتراوح بين 141 و142.5 cm وسطياً أي DS 3- انحراف معياري (déviation standard) بالمقارنة مع السكان العاديين.
- يؤثر طول الأبوين بشكل هام في تغير الطول، كذلك الأمر بالنسبة للمكونات العرقية.
- لم تكتشف البنية الدقيقة للشذوذ الصبغي بشكل كامل في الدراسات المختلفة، ولكن يتم إعادة النظر في هذه المعطيات بسبب التوضع الصبغي للمورثة SHOX، المتورطة بشدة في تأخر الطول المشاهد في تناذر Turner.

- لقد أثبت العديد من الدراسات أن هرمون النمو يسرع النمو في تناذر Turner، ولكن نذكر دائماً بأن الهدف الأساسي للمعالجة هو زيادة الطول النهائي.

ب - الطول النهائي بعد استخدام هرمون النمو:

- أظهرت المعطيات الأولية لمريضات عولجن بشكل متأخر وبجرعات ضعيفة من هرمون النمو غالباً (0.5-0.9 وحدة دولية /كغ/أسبوع)، نتائج إيجابية لكنها مختلفة ومتواضعة:

1. في أغلب الدراسات، كان ربح الطول النهائي أقل من 5 cm، وكانت الأطوال النهائية الوسطية أقل من 2 DS-.
2. في إحدى الدراسات النادرة التي تمت على مجموعة من المريضات المعالجات ومجموعة من المريضات اللواتي رفضن العلاج، لم يُبَرْهن قطعياً على حدوث أي تغيير على الطول النهائي.

- وقد برهنت بعض الدراسات على التأثير الإيجابي لطول الوالدين على الطول النهائي بصورة ثابتة، بينما كان للعناصر الأخرى للإنذار كالعمر أو العمر العظمي في بداية المعالجة أو جرعة هرمون النمو أو فترة المعالجة أو عمر المعالجة بالأستروجينات، تأثيرات مختلفة في الدراسات المختلفة.
- يهدف العديد من الدراسات إلى تحسين المعالجة بهرمون النمو لتشمل تناذر تورنر، وتعتمد استعادة الطول المحرَّضة بهرمون النمو على الجرعة المستعملة، و غالباً ما يلي زيادة سرعة النمو تناقص في هذه السرعة بآلية غير معروفة حتى الآن.
- قد اقترح من أجل تعويض ذلك: بدء المعالجة بشكل مبكر أكثر أو استخدام جرعات من هرمون النمو أعلى في بداية المعالجة أو الزيادة التدريجية للجرعة أو إضافة الستيروئيدات الجنسية إلى العلاج.
- إن تحليل هذه الخيارات العلاجية المختلفة صعب لضرورة انتظار الطول النهائي من أجل تقييم الفعالية، حيث إن التأثيرات أثناء المعالجة قد تكون خادعة.
- هدف إحدى الدراسات إلى الحفاظ على سرعة نمو مرتفعة بالزيادة التدريجية لجرعة هرمون النمو حتى تصل إلى جرعة أعظمية 2.1 uI/kg/semaine. لقد توبعت المريضات حتى بلغن طولهن النهائي، الذي قورن مع مجموعة شاهدة مراقبة تلقت جرعة ثابتة بمقدار 0.9 uI/kg/semain.، في المجموعة التي تلقت جرعات مرتفعة

من هرمون النمو، بلغت 83% من المريضات طولاً يزيد عن 152 cm ‏(DS 2-)، مقابل 29% من مريضات مجموعة الشاهدة. ومع ذلك، لم يتم الحصول على هذه النتائج إلا بعد المعالجة التعويضية المتأخرة من الأستروجين (15 سنة وسطياً في هذه الدراسة).

II - المعالجة بالستيروئيدات الجنسية:

- إن المعالجة بالأستروجينات ضرورية عند معظم المريضات المصابات بتناذر تورنر. رغم أن 10-20% منهن يحدث لديهن تطور عفوي للبلوغ، فإن للقليل منهن وظيفة مبيضية كافية للوصول إلى نضج كامل في نهاية البلوغ. ومع ذلك فإن العمر المثالي لإدخال الأستروجين في المعالجة ما يزال قيد النقاش.
- يبرر إعطاء الأستروجينات المتأخر بسبب تحريض هذه المعالجة للنضج العظمي، حتى بالجرعات الضعيفة. في الحقيقة تتماثل جميع الدراسات في الإشارة إلى أن الإدخال المبكر للأستروجينات يؤثر على الطول بشكل سيء.
- بينما أظهرت المريضات اللواتي عولجن بالأستروجين بشكل متأخر أكثر، نتائج أفضل بالنسبة للطول النهائي.
- نحن نعتبر أنه لا يجوز إدخال الأستروجينات في المعالجة قبل عمر 13 سنة لدى المريضات اللواتي يعالجن بهرمون النمو.

أ - التصرف العملي:

- يجب التدخل لتحريض البلوغ في حالة سوء تصنع الأقناد، يفضل استخدام 17-β Estradiol بالطريق الفموي أو تحت الجلد. حيث تعطى جرعة بدئية قليلة وتزداد الجرعة بالتدريج حتى الوصول إلى الجرعة التعويضية،
- ننبه إلى إعطاء جرعات خفيفة من الاستروجين حتى نتمكن من التحريض التدريجي للبلوغ.
- يُبدأ بالمعالجة الأستروجينية البروجسترونية الدورية بعد نهاية النمو، أو بعد مرور سنتين على المعالجة الأستروجينية المستمرة.
- تبدأ الدورات الطمثية منذ الإعطاء الأول للأستروجين و البروجسترون.

- يبدأ نمو الأثداء بعد سنتين أو ثلاث سنوات، غالباً ما يكون لدى المريضات اللواتي يعانين من تشوهات صدرية ملحوظة نقص في تنسج الأثداء، وهو يمكن تصحيحه بالجراحة التجميلية.
- إن تأثير الأستروجين على تشكل المهبل والفرج ونمو الرحم مرضٍ عادة.

ب - التنسيل بالمساعدة الطبية: Procréationméicalement assistée

- إن الحمل العفوي نادر جداً في تناذر تورنر، وغالباً ما يترافق بتشوهات وشذوذات وراثية. يجرى ما يسمى بالتنسيل بالمساعدة الطبية، حيث تؤخذ خلية بيضية، ويتم إنجاز ذلك في المراكز المختصة، وإن نسبة حدوث تطور حمل هي 30-50%. وهذه النسبة أقل من النسبة المشاهدة في قصور الأقناد الناتج عن الأسباب الأخرى، بسبب شذوذات رحمية أو متعلقة بباطن الرحم.

III - استقصاء و معالجة الاعتلالات الغدية المناعية الأخرى:

- أصبح من المعروف تواتر إصابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية في تناذر تورنر.
- تزداد الأجسام المناعية المضادة للدرق مع العمر و تزداد مع زيادة الإيجابية خطورة الإصابة الدرقية.
- يستطب استقصاء الأجسام المناعية الدرقية كل 2-3 سنوات خلال فترة البلوغ.
- سجلت بعض الإصابات بالداء السكري في تناذر تورنر، لكن لم تعط أي من الدراسات نسبة دقيقة لتواتر الداء السكري في تناذر تورنر.

  ليس للمعالجة بهرمون النمو أي عامل مولد للداء السكري في تناذر تورنر.

IV - مظاهر أخرى للعناية والمعالجة:

- تبرر النسبة المرتفعة لحدوث التهاب الأذن الوسطى الاستقصاء والمعالجة أثناء الطفولة، لمنع حدوث ضعف السمع الشائع عند الراشدين،
- كما تفرض النسبة المرتفعة للجنف (التواء العمود الفقري) إجراء فحص سريري موجّه.

- يجب استقصاء التشوهات القلبية الوعائية والكلوية ومعالجتها، وخاصة الأبهر والصمام ثنائي الشرف.
- ترتفع الإمراضية القلبية الوعائية في تناذر تورنر، و ترتبط مع الاضطرابات الشحمية وزيادة الكتلة الدهنية والنسبة المرتفعة لفرط التوتر الشرياني.
- تقترح بعض المعطيات الحديثة أن هناك تزايداً لخطر سرطان القولون في تناذر تورنر، بينما تحدث أمراض الجهاز الهضمي الالتهابية بشكل روتيني. يجب منع حدوث ورم الأرومات المنسلية باستئصال المناسل لدى المريضة التي تملك مادة صبغية مشتقة من الصبغي Y.

الفصل التاسع

أمراض الدرق والنمو والبلوغ

I - النمو قبل الولادة - فيزيولوجية الدرق الجنينية:

- دعت ولادة أطفال، مصابين بقصور الدرق، بوزن وطول طبيعيين إلى التفكير بأن دور الفيزيولوجيا الدرقية في الرحم هو دور ضعيف. ومع ذلك، أثبت الدراسات الحالية لقصور الدرق التام الجنيني - الأمومي أو المقاومة التامة للهرمونات الدرقية أن الغدة الدرقية تؤثر بشكل حاسم على النسج الجنينية المختلفة، لاسيما الهيكل العظمي و الجهاز العصبي.
- إن الحالتين السابقتين هما الوحيدتان اللتان يحدث فيهما القصور الكامل، لأنه لا يتم تعويض النقص الجنيني بالهرمونات الدرقية الأمومية.

أ - فكرة جنينية وفيزيولوجية:

- تبدأ الغدة الدرقية بالتطور حوالي اليوم 24 من الحمل. اعتباراً من الجيب البلعومي البدني حيث تتشكل ثخانة في باطن الأدمة (الوريقة) المتوسطة، تشكل هذه الثخانة رتجاً أوردباً (أنبوب مسدود في إحدى نهايته) **diverticule** درقياً ينغرز في الوريقة المتوسطة السفلية. يبقى الرتج مرتبطاً بقاعدة اللسان بواسطة القناة الدرقية اللسانية التي تنفتح على مستوى الثقب الأعوري المستقبلي.
- ينمو الردب بسرعة ويشكل الفصين الجانبيين، يصل الجسم الدرقي إلى موقعه النهائي حوالي الأسبوع السابع.
- تتألف الغدة في البداية من كتلة مضغوطة من خلايا باطن الأدمة التي تتحول بعد ذلك إلى طبقات خلوية يطرأ عليها التفاف لتشكل في مركزها اللمعة الافتراضية التي ستتحول مستقبلاً إلى الغروان **colloïde** (مكان الإفراز الدرقي).

- تبدأ الوظيفة الدرقية بين الأسبوع 8-10. وقد تم اكتشاف محرض الدرق النخامي TSH والتيروكسين T4 منذ الأسبوع 11. يرتفع TSH الجنيني في الأسبوع 12.
- لا يبدأ التلقيم الراجع السلبي الوطائي – النخامي بالعمل إلا في نهاية الحمل عند زيادة Triiodothyronine (T3).
- يرتفع شكلا التيروكسين (الحر والكلي) تدريجياً، ونعتبر أنهما يصلان مستوى تركيزهما عند الأم حوالي الأسبوع 36، يستمر ارتفاع T4 أثناء الثلث الثالث من الحمل حيث يتجاوز القيمة الوسطية للبالغين، ويميل تركيز T4 الحر ليصل إلى مستوياته العظمى.
- لا يرتفع تركيز T3 إلا في نهاية الحمل و تفسَّر هذه القيم المنخفضة لـــ T3 بالاستقلاب الخاص للهرمونات الدرقية حيث يسود سيطرة تحول T4 إلى rT3 غير الفعال.
- تُسبق التغيرات التي تطرأ على الوظيفة الدرقية بعد الولادة بارتفاع مستويات الكورتيزول.
- تزداد عملية نزع (اليود) من النمط I، مما يزيد تحول T4 إلى T3 الذي يقفز تركيزه من 0.15 ng/ml (في الأسبوع 30) إلى 0.5 ng/ml (في نهاية الحمل).

ب - قصور الدرق أو فرط نشاط الدرق لدى حديث الولادة:

1 - *النمو الجسدي:*

- في معظم الحالات يجري النمو الجسدي في المرحلة الجنينية دون مشكلات وتكون معايير الولادة طبيعية تماماً.
- دراسة مؤلفة من 232 طفل تمت متابعتهم (173 فتاة و50 فتى)، كانت الفترة الوسطية للحمل 40.05 أسبوعاً، ولم تلاحظ فترة حمل تقل عن 36 أسبوع إلا في 4% من الحالات.
- حتى هؤلاء الأطفال لا يبدو أنهم سيعانون من عدم النضج: لم نلاحظ، بتطبيق معايير usher وMelean على الأطفال المولودين في نهاية الأسبوع الأربعين من الحمل، إلا وجود 3 مرضى يعانون من نقص الوزن بمقدار DS 2- (1.5%)، وكان لدينا أيضاً من الأطفال الذين عانوا من تأخر نمو داخل الرحم (8 أطفال، أي ما يعادل 4%).

- هؤلاء الثمانية لم تنتج إصابتهم عن سبب وحيد بعينه، إنما لمجموعة من الأسباب (5 حالات درق هاجر، حالتا لا تدرقن، وحالة كانت فيها الغدة الدرقية في مكانها). لا تؤدي هذه الأسباب، على الرغم من شدقا المختلفة الأهمية، إلى اختلاف موعد الولادة. وقد وجدت هذه المعطيات في دراسات واسعة و متعددة.
- في حالة فرط نشاط الدرق الذي يبدأ بعد الولادة، يتأثر النمو الوزني في 70% من الحالات: حيث يقل الوزن عن °50%، ولكن دون حدوث ضمور خلوي.

2 - *النضج العظمي*:

- إن إحدى ميزات النمو الجنيني، في حالات قصور الدرق، هي التفارق الواضح بين النمو الطبيعي والنضج العظمي الذي يكون متأخراً في حالة القصور للدرقي التام، أو المقاومة التامة للهرمونات الدرقية.
- إن طرائق قياس النضج العظمي للطفل حديث الولادة متنوعة، ومع ذلك فإن أكثرها استعمالاً:

1. قياس سطح نقاط التعظم في الركبة، ويساوي[4+ (D × d)] π، وقد ثبت وجود علاقة كبيرة بين السطح ومدة الحمل. في حالة الإصابة الدرقية يتناسب السطح بشكل مباشر مع تركيز الهرمونات الدرقية: تقيس هذه الطريقة خطورة الإنذار للأطفال المعالجين لنهاية الشهر الأول.
2. تقدير طول وشكل نقاط التعظم الخمسة: عظم العقب، astrogale، العظم المكعب cuboide، النقاط الفخذية والظنبوبية السفلية. استخدمت هذه الطريقة، (التي نشرها Sénécal في عام 1977)، بشكل أقل في قصور الدرق الولادي.

- إذا قبلنا بالمسلمة التي تقول إن النضج العظمي يرتبط بشكل دقيق بالإنذار العقلي، سيبدو لنا أن قياس السطح يشكل مقياساً أكثر موثوقية: حيث إنه يبقى متوافقاً لفترة طويلة مع هذا التطور العقلي.
- إن تأخر النضج العظمي ليس التأثير الوحيد للهرمونات الدرقية، التي تؤدي أيضاً إلى تأخر التشكل العظمي مثل:(سوء التصنع المشاشي العظمي).
- يتأثر شكل بعض العظام (الفقرات القطنية)، ونستطيع أن نثبت وجود بنى عظمية خاصة، كالعظام الدرزية في القحف.

- إن انخفاض مستوى الهرمونات الدرقية، في حالات قصور الدرق الأشد، الذي قدّره Vulsma بأقل 25-50% من الطبيعي في لحظة ما والذي تؤكده فقط هرمونات الأم، كافٍ ليؤدي إلى اضطراب الاستقلاب العظمي لدى الأجنة المصابين بقصور الدرق.
- إن القيم الهرمونية المنخفضة جداً، لدى الأم والطفل، تؤثر التأخر، علاوة على العظام، في الجهاز العصبي المركزي والقلبي الدوراني والرئوي.
- في حالة فرط نشاط الدرق حول الولادي، ينتج تطور معاكس يتعلق بتقدم النضج العظمي. وقد يشكل نقص محيط الجمجمة العلامة الأولى لتضيق الجمجمة الذي يحصل فيما بعد.

II - النمو بعد الولادة:

أ - تأثير الهرمونات الدرقية على النمو:

- تبدو الصلة الوثيقة بين هرمون النمو GH والوظيفة الموجهة للدرق TSH بعامل النسخ المشترك pit-one الذي يتدخل على مستوى النخامى، ولا غنى عنه في عملية الاصطناع الهرموني لـــ GH وTSH وPRL (البرولاكتين). تمارس الهرمونات الدرقية تأثيراً مزدوجاً على النمو:

1. على المستوى المهادي – النخامي: حيث تدخل الهرمونات الدرقية في الآلية المعقدة جداً لتنظيم إفراز هرمون النمو.
2. على المستوى المحيطي، على الأقل تجريبياً، مما يؤدي إلى إنتاج عامل النمو المحب للإنسولين -I (IGF-I) وبروتيناته الناقلة.

- إن نقص الهرمون الدرقي يؤدي إلى نقص واضح في النمو يتناسب مع شدة قصور الدرق على المستوى السريري والحيوي، ويبرز ذلك بالتأثير على مستوى إفراز هرمون النمو .
- عند الفأر، يؤثر قصور الدرق مباشرة في النخامى على محفّز promoteur مورثة هرمون النمو، مما يؤدي إلى تفاعل شلالي: إنقاص نسخ مورثة هرمون النمو GH وإنتاج ARN الرسول وبالتالي تقليل اصطناع وإفراز هرمون النمو GH.

- عند الإنسان، يكون التأثير أقل على محفز مورثة هرمون النمو GH، وبالتالي يحتفظ المصابون بقصور الدرق بقدرة على الإفراز، وذلك ناتج عن تأثير على المستوى المهادي، حيث يتناقص إفراز GH لدى المصابين بقصور الدرق مقارنة مع الشاهد، لدى إجراء الاختبار بتأثير(GHRH) الهرمون المطلق لهرمون النمو، ولكن لا يحدث ذلك عند التحريض باستخدام GHRP-6 (مماثل لـ GHRH وضاد للسوماتوستاتين)، مما يدعو إلى التفكير بأن قصور الدرق يزيد مقوية السوماتوستاتين الوطائي ويخفض إنتاج هرمون النمو GH.
- يمكن إثبات التأثير المحيطي، حيث يمكن أن يؤثر التيروكسين على إنتاج IGF-I ويساهم في توازن البروتينات الناقلة له (نسبة IGFBP-2 إلى IGFBP-3) بشكل مستقل عن هرمون النمو GH.
- ينخفض إنتاج IGF-I محيطياً لدى الطفل أيضاً، ولكن الصعوبة تكمن في ربط الانخفاض بالتأثير المباشر للتيروكسين أو بالتأثير التالي لنقص هرمون النمو GH.
- تؤدي زيادة التراكيز البلازمية الكبيرة لهرمون الدرق إلى تخفيض إفراز GH (وهذا ما يثير بعض التناقض) بنفس آلية زيادة مقوية السوماتوستاتين الوطائي.

ب - فيزيولوجية الهرمونات الدرقية على العظم:

- يمارس الهرمون الدرقي تأثيراً مضاعفاً على العظام: حيث يؤثر بشكل غير مباشر بتواسطه لهرمون النمو الذي يبدئ نضج الغضروف بتضاعف الخلايا الغضروفية، وأيضاً يؤثر بشكل غير مباشر على IGF-I الذي ينشط تضاعف غضاريف الاتصال. للهرمونات الدرقية أيضاً تأثير مباشر على نمو العظام بتأثيرها على نضج الخلايا الغضروفية.
- وقد أثبت ذلك بالدراسات التي أنجزت على متلازمات مقاومة الهرمون الدرقي الناتجة عن طفرات في مورثات TR ألفا وبيتا، التي تعطي فكرة عن تأثير T3 على العظام حيث تؤدي هذه الطفرات إلى انخفاض الفعالية لدى الإنسان. نستطيع أن نثبت تجريبياً التأثير المباشر لـ Triiodothyronine، لدى الحيوانات، بالكشف عن وجود مستقبلات نوعية لـ T3 في منطقة النمو العظمي الفعال.
- يمكن إثبات وجود هذه المستقبلات بوضوح في غضروف النمو، حيث يؤدي تأثير الهرمون إلى تمايز الخلايا الغضروفية البدئية إلى خلايا ناضجة غضروفية، إن فعالية

مستقبل T3 مسيطرة داخل الخلايا المولدة للخلايا الغضروفية، وتتناقص هذه الفعالية في الخلايا الناضجة، وهي غير موجودة تقريباً في منطقة التكلس المؤقت للغضروف مفرط النمو (منطقة التضخيم).

- يوجد العديد من المستقبلات الهرمونية التي في طرفي العظم الاسفنجي حيث تقوم بانيات العظم **Ostéoblastes** بغزو الغضروف من أجل رصف النهايتين العظميتين و تكلسهما، و لا ينطبق ذلك على كاسرات العظم **Ostéoclastes** الموجودة في نفس المنطقة.

- في الحقيقة، يحرض T3 بشكل طفيف الفعالية الكاسرة للعظام عن طريق التأثير المباشر، و تتعزز هذه الفعالية البانيات العظمية التي تنشط الامتصاص العظمي.

- يبدو أن مستقبلات TRα وTRβ تتوزعان بشكل مختلف، فمستقبلات TRα قليلة الانتشار، وتوجد فقط في مناطق إعادة التشكيل **remodelage**، بينما تنتشر مستقبلات TRβ في بانيات العظام والخلايا العظمية في منطقة إعادة التشكل، ويمكن أن توجد بنسبة أقل في كاسرات العظام، ويبدو تأثير مستقبلات TRβ ضرورياً لحصول النمو الطبيعي.

III - قصور نشاط الدرق:

أ - النمو المباشر المستقصى بعد الولادة عند الأطفال المصابين:

- يتباطأ النمو بعد الولادة مباشرة في حالات قصور الدرق الخلقي، وتجلت هذه الظاهرة بوضوح تام بعد المراقبة التي أجريت على الأطفال بعد شهر من الولادة.
- كانت سرعة النمو متناسبة بشكل مباشر مع قيم التيروكسين الجائلة في الدوران.
- يراقب الأطفال الآن أبكر، حوالي اليوم العاشر بعد ولادتهم. حيث تظهر الإصابة فقط لدى الأطفال الذين يعانون من قصور درقي شديد، ولكن من الصعب أيضاً إثبات ذلك بسبب عدم التأكد من طول الأطفال بعد الولادة.

ب - النمو التالي للولادة لدى الأطفال المصابين الذين لم يشملهم الاستقصاء :

- النمو هو الوسيلة الوحيدة لتقييم الأطفال المصابين بالقصور الدرقي و التأكد من الفعالية العلاجية و مقارنتها مع نتائج التطور الروحي الحركي.

- من المناسب أن نميز بوضوح حالتين اثنتين:

1. قصور الدرق الذي تم التعرف عليه في عمر الرضاعة: تفيد المعطيات الأولية أن الطول في هذه الحالات يصل إلى 80% من الطول الطبيعي، والنتيجة أطفال قصار القامة أو حوالي (DS 3- → 2-) انحراف معياري.
2. قصور الدرق الذي لم يكتشف إلا في نهاية السنوات العشر الأولى، أو في عمر البلوغ. والإنذار في هذه الحالة أيضاً غير جيد.

1- نمو الأطفال الذين شخصت لديهم الإصابة وعولجوا باكراً:

- إن الدراسات و المشاهدات الحديثة التي تمكن مقارنة نمو الأطفال الذين تم تعرف الإصابة لديهم مع الأطفال الآخرين مثيرة للاهتمام جداً.
- توجد دراسة أجراها chiesa ومجموعته على 5 مجموعات من الأطفال، مصنفين بحسب تاريخ بدء المعالجة لديهم، وجميع الأطفال يقل عمرهم عن سنتين. بالنسبة للأطفال الذين عولجوا في عمر 6 أشهر وكان لديهم تأخر في الطول يزيد أو يساوي DS 3- فإن تأخرهم بقي مرتفعاً عن DS 1- بعد 5 سنوات من المعالجة، بالمقابل كان للأطفال، الذين عولجوا أبكر، طول متوسط.
- أما بالنسبة للعمر العظمي، الذي كان متأخراً في كل المجموعات المدروسة (بشكل يتناسب مع شدة القصور الدرقي) و المتفاقم بسبب تأخر المعالجة، فإن هذا العمر العظمي لم يعد متأخراً بشكل كبير بعد 5 سنوات من المعالجة.
- في مجموعة مؤلفة من 35 طفلاً، قام بدراستها Siragusa ومجموعته، بعد أن تم التعرف على إصابتهم بالقصور الدرقي في عمر السنة الأولى، كان تأخر الطول البدني أكثر وضوحاً لدى الفتيان، و كانت سرعة استعادة الطول أبطأ مقارنة مع الفتيات.
- درس Casado de Frias ومجموعته، سلسلة مؤلفة من 25 مريضاً عولجوا بين عمر شهرين و4.15 سنة بجرعات تيروكسين معادلة لتلك المستعملة لدى الأطفال الذين درسهم الاستقصاء. وقد عرفت النتيجة النهائية في 19 حالة: كان الطول النهائي طبيعياً، وحتى زائداً عن الطول الهدف لدى 16 مريضاً منهم.

- في هذه السلسلة يسترد العمر العظمي، الذي كان متأخراً في البداية (-1.61DS) بعد 3 سنوات من المعالجة، ويزيد وسطياً على عمر الطفل الزمني بعد 12 سنة من المعالجة (+1.43 DS).
- إذاً يوجد فرق معين بين العمر العظمي والطول، فعلى الرغم من التقدم النسبي للعمر العظمي، فإن الطول النهائي يزيد وسطياً على الطول الهدف.
- في بعض الحالات، يمكن أن يكون التقدم في العمر العظمي مسؤولاً عن إنقاص الطول مقارنةً مع الطول الوراثي.
- يشير Pierson إلى أن حدوث الاسترداد rattrapage يتعلق بشكل مباشر بالعمر الذي بدأ فيه العلاج، حيث يستمر العلاج على الأقل سنتين، في حال البدء قبل عمر 3 سنوات، و3 سنوات إذا بدأ بعد ذلك.

2- *نمو الأطفال الذين شخصت الإصابة لديهم وعولجوا بشكل متأخر:*

- يبقى السبب الأكثر شيوعاً، لاستشارة الطبيب المختص هو تأخر نمو لدى الأطفال الذين يعانون من إصابات خلقية (اضطرابات في اصطناع الهرمونات الدرقية، هجرة الدرق، الخ).
- يضاف إلى هذه الأسباب التهاب الغدة الدرقية المزمن الذي يكتشف عادة في عمر البلوغ تقريباً.
- إن ترافق تأخر الطول مع سمنة ومشكلات دراسية بدرجات مختلفة يوجه التشخيص نحو القصور الدرقي.
- لا يبدو الحصول على طول نهائي طبيعي أمراً مؤكداً في هذه الأشكال المشخَّصة متأخراً، أي في عمر 10 سنوات تقريباً (قرب قفزة البلوغ)، إذاً، إن مايتحكم بنتيجة المعالجة هو شدة تأخر الطول وعمر بدء المعالجة.
- إن البلوغ الذي يتطور بسرعة يهدد الطول النهائي، وذلك بسبب السرعة الكبيرة جداً للنضج العظمي التي تؤدي إلى بلوغ الطول النهائي بسرعة كبيرة، وهذا الطول أقل من الطول الهدف، تؤدي الجرعات العالية المزمنة من الهرمونات الدرقية إلى تسريع النضج العظمي، كما هو الحال في فرط نشاط الدرق.

- نستطيع القول، استناداً إلى بعض الملاحظات، بأن فرط النشاط الدرق القديم والطويل المدة ينقص احتمال نمو غضاريف الاتصال.
- إن التدخل المفاجئ للهرمونات الجنسية يعتبر عاملاً مسرعاً للنضج العظمي، حتى أنه يقترح إعطاء مماثلات LHRH (الهرمون الوطائي المطلق لـــ FSH وLH) كعلاج إضافي.
- قدر Fisher الزمن الضروري لتعويض التأخر من 6-10 سنوات بدون بلوغ ولكن يمكن ملاحظة زيادة سرعة النضج العظمي لدى الأطفال قبل البلوغ ويمكن أن تزداد هذه السرعة مبكراً بعد الأشهر 18 الأولى من المعالجة حتى ولو لم تشمل حدوث تطور في البلوغ.
- إن نسبة الأطفال الذين لا يبلغون طولاً طبيعياً هي 4/1 لدى Boersma ومجموعته. بينما تشمل كل المرضى لدى Reevkes ومجموعته: حيث الطول النهائي لدى الرجال 168 ± 5 cm، ولدى النساء 149 ± 5 cm أو: بحسب المعايير المرجعية المستخدمة، DS 2- و DS 2.2-على التوالي، وهذا يشير إلى الدور الأساسي للأستروجينات في النمو.

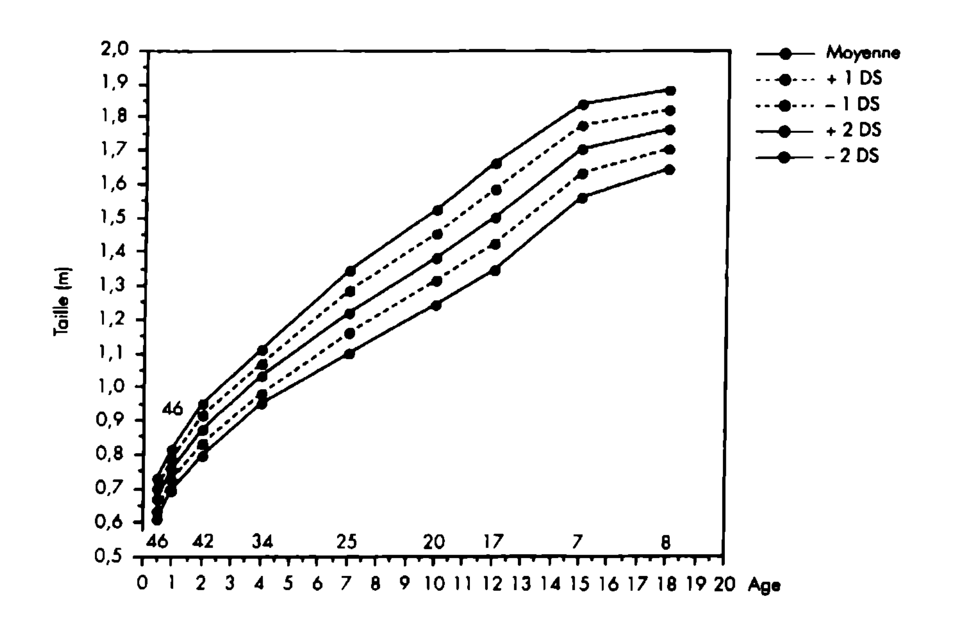
ج - النمو الجسدي للمصابين بعد كشف الإصابة بالقصور الدرقي لديهم:

- يجب التفكير دائماً، بالنمو الطولي والنمو الوزني وBMI ومحيط الجمجمة أيضاً من أجل معرفة تأثيرها على الاستقلاب والعمر العظمي ومن ثم على البلوغ.

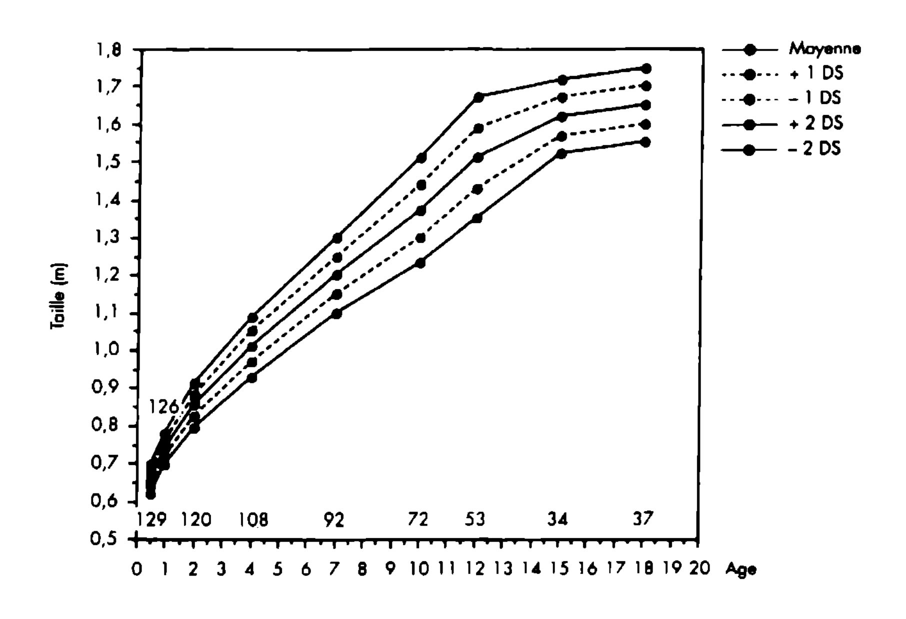
1- *النمو الطولي:*

- إن المعلومات المتوافرة متعددة ولا تعطي فكرة كاملة 100% عن النمو في الأعمار المختلفة قبل البلوغ. ولكن نستطيع أن نقول إن النمو الطولي طبيعي أو أقل بشكل بسيط من نمو الأطفال العاديين.
- يشير Grant وAronson، في القسم الأول من دراستهما، إلى طول أقل من العمر بـــ 1 و2 سنة، وخاصة لدى الأطفال المصابين بقصور درق شديد، ولكن تحدث استعادة جيدة خلال 4 سنوات من المعالجة.

- تشير المعطيات السويدية والنرويجية، التي قامت بدراسة 103 أطفال حتى عمر 6 سنوات وفقاً لمعيار ICP: الطفولة الحديثة، الطفولة، البلوغ (infancy, childhood and puberty)، إلى تناقص سرعة النمو قبل عمر السنة، ثم إلى استعادة في عمر الطفولة childhood وهذه الاستعادة تكون أبكر كلما بدأت المعالجة مبكرة أكثر.
- يعتقد المؤلفون أن الهرمونات الدرقية ضرورية لبدء استعادة الطول، حيث يرتبط الطول في عمر 3 سنوات بتركيز التيروكسين في عمر السنة.
- في معظم الدراسات المنشورة يكون النمو طبيعياً قبل البلوغ، ومع ذلك يميل طول الصبي، في دراسة Moreno ومجموعته، إلى أن يسوء في عمر 7 سنوات، بينما يحافظ طول الفتاة على قيمته الوسطية.
- من المعطيات السابقة يمكن وضع إنذار للطول في الأعمار المختلفة: حيث إن الطول الذي يبلغه الطفل مرتبط مع الطول الهدف.
- في الدراسة السابقة كان النمو الطولي طبيعياً: 164 ± 0.54 cm لدى 30 فتاة و176 ± 0.6 cm لدى 8 فتيان بلغوا طولهم النهائي.
- يبدو أنه توجد اختلافات ناتجة عن الأسباب: وبهذا يكون للمرضى الذين يعانون من اضطرابات في اصطناع الهرمونات الدرقية، من كلا الجنسين، طول يزيد على الطول الهدف، ولكن في الدراسة السابقة لوحظ وجود أطفال قصار حقيقيين.
- لاحظ Dickermann وde- Vries ذلك أيضاً في دراستهما حيث إن ربح الطول كان متواضعاً مقارنة مع الطول الهدف، ولكنه دائماً إيجابي في مجموعة الأطفال الذين يتمتعون بمستوى اجتماعي واقتصادي جيد.
- بالمقابل، كان ربح الطول، (في مجموعة الأطفال ذوي المستوى الاقتصادي – الاجتماعي الأقل مستوى)، ضعيفاً مع اختلافات سلبية تتراوح أحياناً (-9 ← +14) سم.
- تعتبر المراقبة المنتظمة عنصراً إيجابياً لتحسين النتيجة النهائية للطول. ويصر Dickermann وde Vries على أهمية جرعة التيروكسين في الأشهر الستة الأولى، بينما نحن لم يثبت لدينا ذلك.



الشكل 9.1



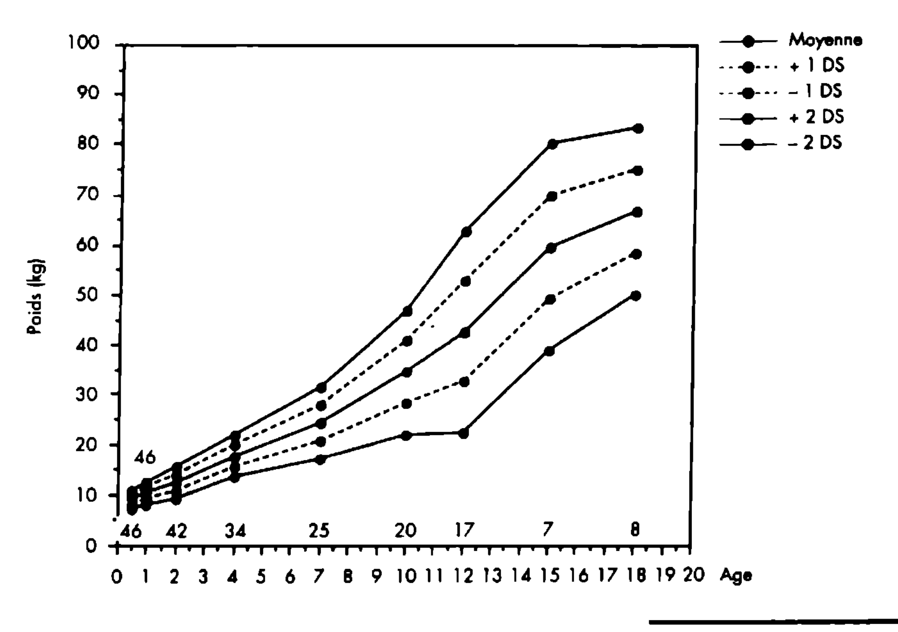
الشكل 9.2

2- *النمو الوزني و/أو حاصل الوزن / الطول:*

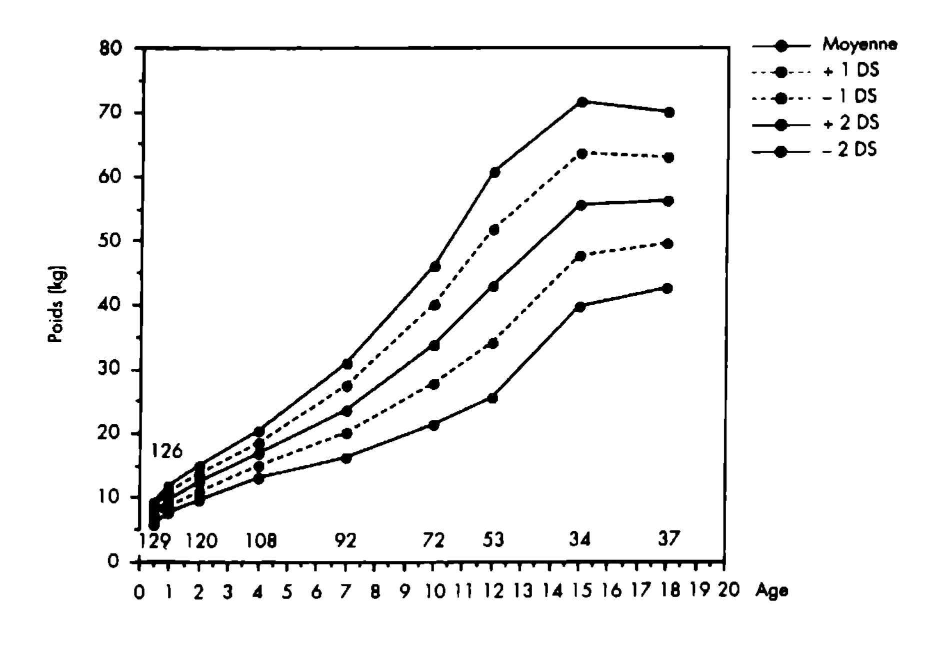
- إن تقدم الوزن طبيعي بالنسبة siragusa وMoreno ومجموعتها. ويعتبر Chiesa ومجموعته أن نسبة الوزن \ الطول طبيعية عند التشخيص أو تبقى كذلك أثناء العلاج، أما غرانت فقد وجد ارتفاع مشعر البدانة في السنوات الأولى.
- في التجربة التي أجريت، تتطور القيم الوسطية، التي تم الحصول عليها لدى المرضى من كلا الجنسين، وسطياً من 0.5 إلى 1DS+ مقارنة مع نفس القيم المنشورة لكلا الجنسين في الشكلين 9.3 و9.4، والوزن و BMI في الشكلين 9.5 و9.6.

3- *محيط الجمجمة (PC):*

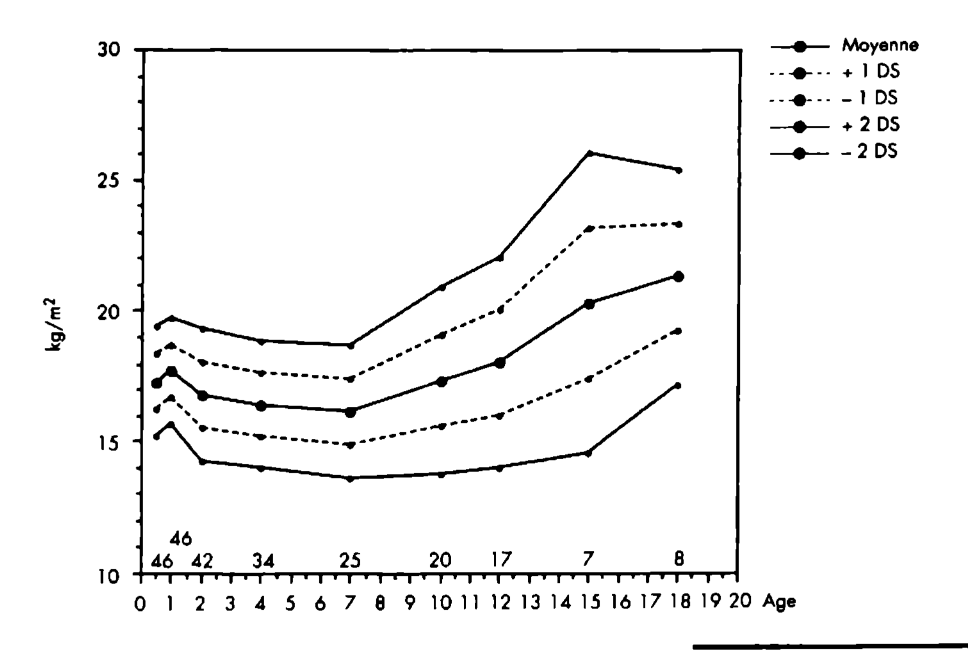
- تكشف الدراسات قيماً مختلفة لهذا المعيار، بحسب الدراسات، ففي الدراسة السابقة كانت القيم طبيعية دائماً.
- على ما يبدو يوجد ميول إلى ارتفاع محيط الجمجمة في قصور الدرق وذلك لدى الفتاة، بينما تزيد بشكل بسيط القيم التي تم الحصول عليها عند الفتى بعمر 1-2 سنة، عن القيم المرجعية.
- وجد Leger وCzernichow أرقاماً مرتفعة لمحيط الجمجمة PC قبل المعالجة، حيث تعود إلى الوضع الطبيعي في عمر 1 سنة، بينما كانت القيم التي حصل عليها Aronson ومجموعته أكبر من الشاهد دائماً، بالنسبة لـ Chiesa ومجموعته فقد حصل على أرقام طبيعية في بداية المعالجة ثم بعد ذلك كانت قيم PC مرتفعة بالنسبة للطول.



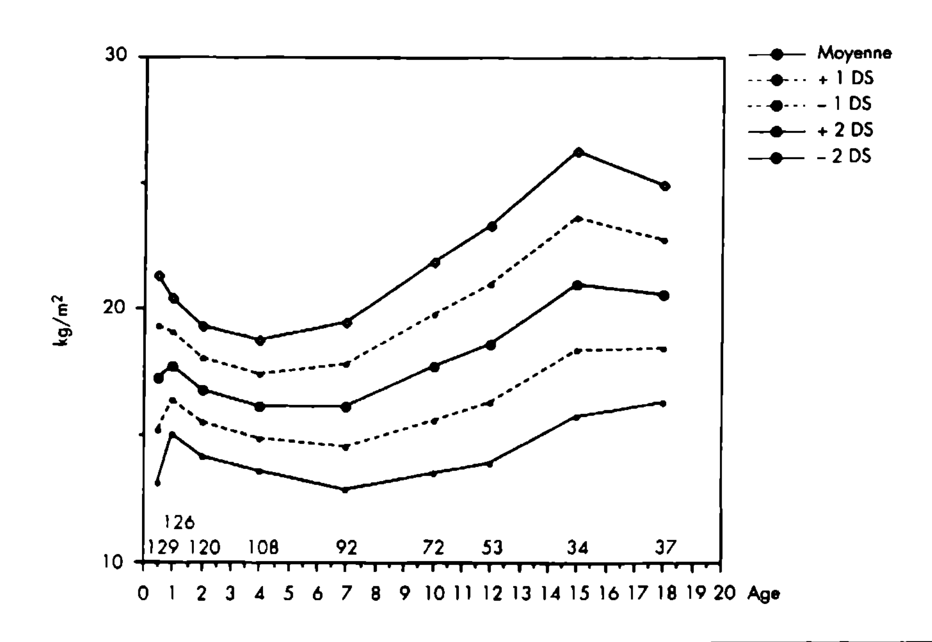
الشكل 9.3



الشكل 9.4



الشكل 9.5



الشكل 9.6

4 - *تطور العمر العظمي:*

- درس تطور العمر العظمي أثناء العلاج بـ L-thyroxine بشكل جزئي، كانت المعطيات الأولية المتوفرة لأطفال يعالجون بجرعات تيروكسين أضعف من التي كان يعالج بها الأطفال منذ حوالي 10 سنوات.
- ينصح حالياً بالمعالجة الطويلة بالجرعات المرتفعة الموصوفة، ولكن تبقى النتائج متناقضة بشكل عام.
- راقب Moreno ومجموعته، حالات مختلفة للنضج العظمي لدى الفتيان، باستخدام جرعة تيروكسين بدئية بمقدار 6.8 µg / kg / j حيث كان النضج العظمي أبطأ من الطبيعي.
- في دراسة أخرى، لوحظت درجة محددة من التأخر لدى المرضى الأوائل الذين كانوا يعالجون بجرعة بدئية 5 µg / kg / 24 h.
- بالنسبة لـ Chiesa ومجموعته كانت الأعمار العظمية طبيعية، بينما أشار Aronson ومجموعته إلى تقدم بسيط في النضج العظمي لا يتجاوز السنة الواحدة بعمر 6.3 سنوات.
- لاحظ Casado de Frias ومجموعته (لدى مجموعة من المرضى تعالج قبل بدء الدراسة أو كشف الإصابة)، تقدماً في العمر العظمي بمقدار 1.43 DS بعد 12 سنة من المعالجة بجرعات تراوحت من 3.1 حتى 8.2 µg / kg / j.
- أشار Tsoka ومجموعته إلى حدوث تقدم في حاصل أو نسبة العمر العظمي/ العمر الزمني في عمر البلوغ، وقد عزا ذلك إلى الجرعات المرتفعة من التيروكسين.
- بينما لاحظ Dubuis ومجموعته حدوث بقاء في العمر العظمي متأخراً في الحالات الشديدة، على الرغم من المعالجة المبكرة بجرعات مرتفعة 11.6 µg / kg / h.

5- *تأثير المعالجة على الاستقلاب العظمي:*

- يوجد تخوف من ألا تؤدي الجرعات العالية المستخدمة في معالجة قصور الدرق إلى تمعدن العظام، كما هو الحال عند الراشد.
- يطمئن العديد من الدراسات على الأطفال، سواء على الكثافة المعدنية العظمية أو على معايير الاستقلاب العظمي، إلى أن هذه الجرعات القوية غير ضارة و

تؤدي المعالجة بهرمون الدرق إلى إعادة تشكيل طبيعية للهيكل العظمي، الذي، في حال غياب المعالجة، سيكون له مظهر مميز: سوء التصنع المشاشي العظمي.

- لقد وجدنا أن الاستقلاب العظمي يكون أبطأ في حال عدم المعالجة بالهرمونات الدرقية: حيث تتغير وحدة القولبة أو إعادة التشكيل remodelage من 5 إلى 20 شهر وتؤدي إلى تناقص الامتصاص العظمي المسؤول عن الكثافة المرتفعة المميزة للعظام.
- تستمر دورة الامتصاص حوالي 2.5 شهراً بدلاً من مدة الشهر الاعتيادي، و يصبح التوازن الاستقلابي الكلسي إيجابياً.

6 - *تطور البلوغ:*

- القاعدة في قصور الدرق هي عدم حصول البلوغ، أما إذا حدث البلوغ فنلاحظ اضطرابات طمثية و خاصة النزوف، و ذكر بشكل مناقض و استثنائي حدوث حالات نادرة من البلوغ المبكر (تناذر Van Wyk وGrumbach).
- وقد نشر مؤخراً عن عدة حالات للنزوف المهبلية لدى الفتيات الصغار مما سمح باكتشاف قصور الدرق، أما عند الذكر فإن وجود الخصيتين الكبيرتين هو الذي يكشف الإصابة.
- يمكن أن نتصور أن مستقبلات FSH، ومن المحتمل أيضاً LH، تصبح حساسة لـــ TSH بشكل عفوي أو نتيجة لحدوث طفرة.
- لوحظ في الأشكال المكتشفة بشكل متأخر لقصور الغدة الدرقية والمعالجة في عمر ما حول البلوغ، حصول تطور سريع للبلوغ يؤدي إلى تفاقم مشكلة الطول النهائي.
- وقد قرر Tsaka ومجموعته أن المرحلة S2 (1 ± 10.6) سنة تحصل في موعدها الطبيعي، وكذلك بالنسبة لبدء الطمث (1 ± 12.4) سنة لدى الفتيات. نفس الشيء بالنسبة للمرحلة G2 (1 ± 11.7) سنة لدى الفتيان.
- إن أرقام Dickermann وde Vrio المتعلقة ببدء البلوغ هي 10.9 سنة بالنسبة للفتاة و11.6 سنة بالنسبة للفتى (ولكن هذا يوافق المرحلة P2 وليس G2 في الحالة الأخيرة).

- إن هذه المعطيات المتطابقة كلياً مع القيم الطبيعية بحاجة إلى تأكيد بدراسات أوسع.

IV - تطور النمو والبلوغ في حال الإصابة بفرط نشاط الدرق:

أ - الطول والنضج العظمي:

- لا يشخص فرط نشاط الغدة الدرقية بشكل مباشر. ويلاحظ، قبل وضع التشخيص، حصول تقدم في الطول يصيب تقريباً نصف المرضى، و يتسارع النضج العظمي بنفس النسبة السابقة ويمكن أن يصل تقدم النضج حتى سنتين.
- يمنع التطور المترافق في الطول والنضج العظمي من الوصول إلى طول نهائي طبيعي.
- يجب مراقبة محيط الجمجمة بشكل خاص في حالات الإصابة بفرط نشاط الدرق لدى الرضع. لأنه قد يحدث تضيق في الجمجمة مما يؤدي إلى تناقص إمكانيات الذكاء.

ب - تطور الوزن:

- يترافق فرط نشاط الدرق عادة بنقص وزن مقارنة مع الوزن النظري (بالنسبة للطول) ويتكرر، في أغلب الدراسات (دراسات de saxena، Mäenppä et Barnes)، بنسبة 60%.
- لكن وجد بعض الباحثين أنه يحدث بنسب أقل: 37%.
- يلاحظ أحياناً حدوث اكتساب وزن مناقض لما سبق، بنسبة 4 إلى 15% من الحالات. ويبدو أنه مرتبط بزيادة الشهية، التي تقدر نسبة حدوثها بـــ 70% من الحالات.

ج - التأثير العظمي لفرط نشاط الدرق:

- رأينا أن التقدم في النضج العظمي هو مؤشر على هذه الإصابة التي هي ليست إلا مظهراً للإصابة العظمية في فرط نشاط الدرق. نلاحظ، عند المراهقين المصابين بفرط نشاط الدرق، حدوث نقص تمعدن عظمي و ذلك بقياس الكثافة العظمية.

- يمكن إثبات عملية التقويض العظمي بارتفاع نتائج الاستقلاب العظمي: (زيادة الفوسفات القلوي وosteocalcine)، التي تدل على حدوث الانحلال العظمي.
- تناقش و تدرس حالياً العلاقة بين فرط نشاط الدرق و بين استقلاب فيتامين D.
- تتظاهر هذه الفعالية العظمية بزيادة وتيرة عملية إعادة التشكيل العظمي الطبيعي التي تشمل كل أطوار التشكل العظمي: تشكل البانيات العظمية (المسؤولة عن اصطناع عظم جديد) والكاسرات العظمية (المسؤولة عن امتصاص العظم القديم)، مما يؤدي إلى تجديد سريع للبنية العظمية، مع حدوث نقص في الوظيفة البانية للعظام أحياناً، الأمر الذي يفسر نقص التمعدن العظمي، أثبت ذلك بدراسة الكالسيوم 45 الموسوم.

د - البلوغ:

- من الشائع جداً، في هذه الإصابة التي تبدأ عادة في مرحلة البلوغ، مشاهدة تأخر بلوغ (34% من الحالات لدى Bougnérs)، يعتبر ذلك غير اعتيادي عندما يترافق مع تقدم النضج العظمي.
- يلاحظ أحياناً تأخر بدء الطمث حتى عمر 13 سنة تقريباً، و ضهي amenorrhé أو انقطاع طمث ثانوي لدى الفتيات الأكبر عمراً.
- قدِّر تواتر هذا الاضطراب بدرجات مختلفة أيضاً بحسب الدراسات: حيث قدر بنسبة 6% في وصف von Basedow. ولكن كل درجات الإصابة ممكنة، إبتداءً بغياب الطمث إلى الطمث الوحيد إلى تعدد الطموث.

خاتمة

- تلعب الهرمونات الدرقية دوراً أساسياً في النمو، وهي تمثل عامل نضج نسيجي خاصة في النسج العظمية والعصبية. ولها في نفس الوقت تأثير مركزي (التحكم المهادي بإفراز هرمون النمو) ومحيطياً نسيجياً وبخاصة النسيج العظمي، بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق IGF-I وبروتيناته الناقلة.
- إن تأخر الطول المرافق لقصور الدرق أمر معروف جيداً. وما أن يتم التشخيص يصبح النمو طبيعياً مع بعض الاستثناءات.
- في بعض حالات الإصابة في فترة البلوغ تكون النتيجة النهائية غالباً غير مُرْضية.

- لا يتم التركيز عادة على الاضطرابات المرتبطة بفرط نشاط الدرق، التي لا تكون ملحوظة بشكل كبير (التقدم الطولي والعظمي)، لأنها تتوضع في المرتبة الثانية مقارنة مع الأعراض الأخرى.
- تتناقض تأثيرات الإصابة الدرقية على البلوغ أحياناً: من تثبيط البلوغ في فرط نشاط الدرق إلى البلوغ المبكر في قصور الدرق. ولكن حتى في بعض الحالات قد يترافق هذا الأخير مع تأخر البلوغ.

أمراض قشر الكظر المؤثرة في النمو أثناء البلوغ

- يمكن أن يؤثر اضطراب إفراز هرمونات قشر الكظر مباشرة على تنظيم الاستقلاب العظمي وتطور البلوغ.
- في حال فرط الكورتيزولية، يتجلى التأثير على نمو الطفل سريرياً بشكل واضح، ويختلف فيما إذا كان الإنتاج الهرموني يتعلق بالأندروجينات أو القشرانيات السكرية **glucocorticoïdes** **(GC)**.
- من المعروف جداً أن فرط الكورتيزولية الداخلي المنشأ لتناذر **Cushing** يترافق مع انكسار واضح في منحني النمو.
- بينما يؤدي فرط اندروجينات قشر الكظر إلى نمو مفرط واسترجال.
- في حال قصور قشر الكظر، يحدد الوارد الخارجي من **GC** التطور الطولي.
- يسمح التشخيص المبكر للإصابة الكظرية في مرحلة النمو و خاصة فترة البلوغ بعدم تأخير المعالجة وبالتالي تجنب الاختلاطات الخطيرة.

I - تغيرات النمو التالية لفرط الكورتيزولية:

أ - آلية تأثير القشرانيات السكرية على المحور الموجه للنمو:

- يحرض الغليكوكورتيئيد **GC**، عند الإنسان، التعبير الجيني لهرمون النمو **(GH)**. إضافة لذلك فهو يسهل إفراز هرمون النمو **GH** تحت تأثير الهرمون الوطائي المطلق لـ **GH**

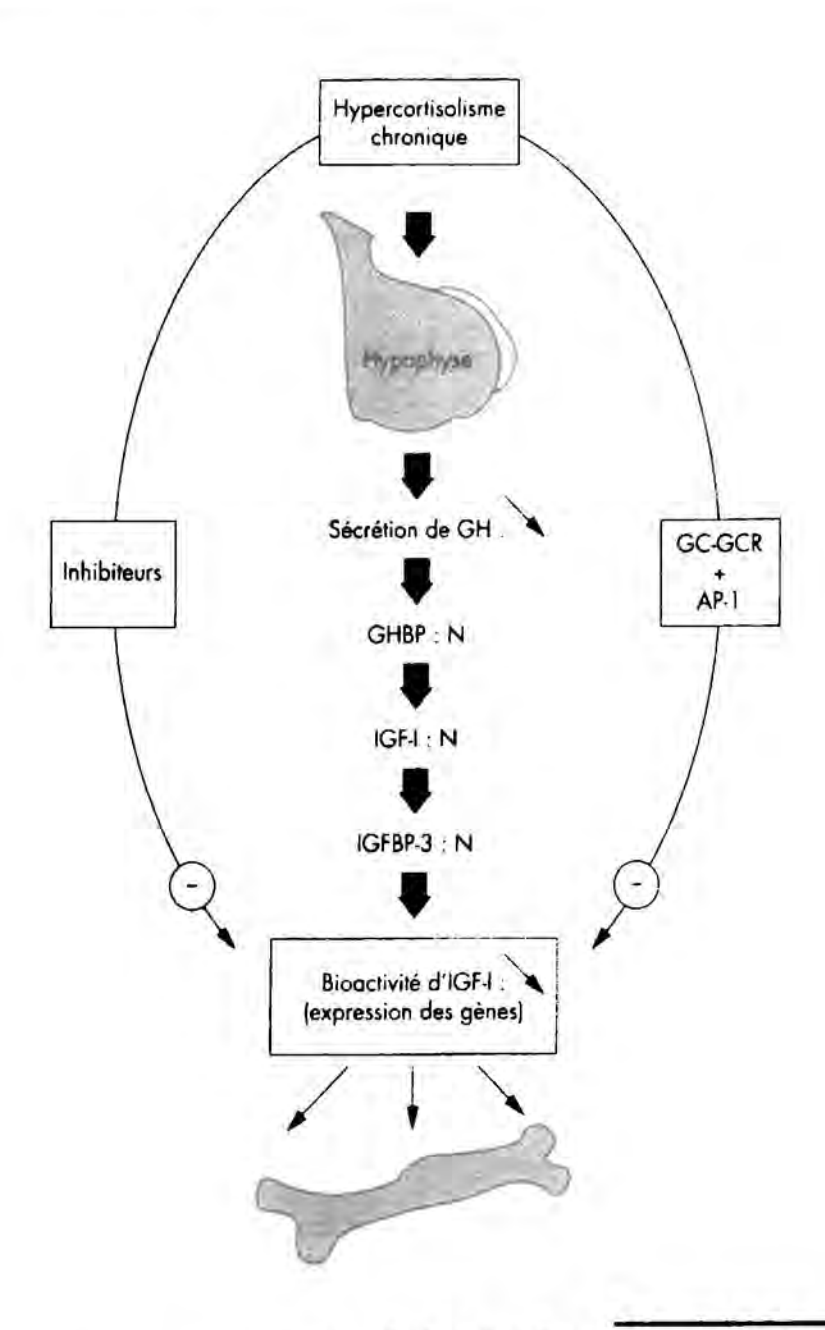
(GHRH) عن طريق زيادة مستقبلات GHRH على سطح الخلايا النخامية الموجهة للنمو Somatotrpoe، ومع ذلك يؤدي التعرض المزمن لـــ GC كما هو ملاحظ في متلازمة Cushing، إلى تثبيط الإفراز الموجه للنمو GH، كما ينخفض الإفراز العفوي أيضاً، وإن إحدى أهم الآليات المسؤولة عن هذا التثبيط هي زيادة الإفراز الوطائي للسوماتوستاتين.

- نلاحظ لدى المرضى المصابين بفرط كورتيزولية داخلي المنشأ على الرغم من القيم المنخفضة الجائلة في الدوران من GH، إنتاجاً طبيعياً لعامل النمو المحب للإنسولين (IGF-I).
- يتميز هذا الانخفاض في هرمون النمو GH المترافق مع قيم طبيعية IGF-I عن الانخفاض الملاحظ، لدى الأطفال البدينين.
- في الحقيقة، نلاحظ، في متلازمة كوشينغ حالة من فرط الحساسية تجاه هرمون النمو GH، وهي لا تترافق بزيادة التركيز البلاسمي للبروتين الرابط لهرمون النمو growth hormone binding-protein (GHBP) الذي يعكس عدد المستقبلات النسيجية لهرمون النمو GH، ولا تترافق كذلك بتغير شاذ في القيم الجائلة في الدوران لـــ IGFBP-3.
- بالنتيجة فإن النمو الجسدي وحالة التقويض اللتين تميزان متلازمة كوشينغ. لا يمكن نسبهما بشكل كامل إلى الاضطرابات الوظيفية لمحور GH/GHBP/IGFBP.
- في الواقع، يبدو أنه توجد مقاومة نسيجية لـــ IGFI محرضة بواسطة GC. تنخفض الفعالية الحيوية لـــ IGF (التي تقدر بقدرة IGF على تحريض قبط $SO4^{35}$ بواسطة غضروف المصابين بفرط كورتيزولية داخلي المنشأ).
- يمكن أن يكشف هذا الانخفاض في فعالية IGF آليتين أساسيتين:

1. وجود غير طبيعي لمثبطات جائلة لـــ IGF.
2. تثبت مستقبلات GC المنشطة على عامل النسخ AP-1. إن الآلية الثانية هي آلية متعلقة بالنواة الخلوية، وتعمل على حدوث عدم انتظام مورثي لمورثات تسمى المورثات الباكرة early genes أو genes précoces التي تنظم دخول الخلايا في الانقسام الخيطي. كما يحدث عدم انتظام لنواتج مورثات fos وJun، التي تتحد في ثنائيات متماثلة أو متخالفة لتشكيل AP-1، وذلك في حال فرط GC، الأمر الذي يثبط الدخول في طور اصطناع AND الخلوي.

ب - مظاهر تطور الطول والبلوغ في تناذر Cushing:

- تنشأ متلازمة Cushing عن فرط الكورتيزولية المعتمد على الموجه القشري النخامي ACTH، أو عن إصابة بدئية لقشر الكظر. يتجلى المظهر الحيوي لفرط الكورتيزولية بزيادة الكورتيزون الحر البولي، وحدوث عدم انتظام الدورة اليومية Circadien للثنائي ACTH/cortisol البلازمي.
- يشكل التناقض بين تأخر سرعة النمو وزيادة الوزن العلامة الأكثر نوعية عند الطفل المصاب (عند أكثر من 90% من حالات مرضى تناذر كوشينغ) لا يحدث تأخر في سرعة النمو أبداً في السمنة الشائعة التي قد تشخص خطأً على أنها تناذر كوشينغ.
- مع ذلك تجدر الإشارة إلى أن تأخر الطول في تناذر كوشينغ قد يستمر كعرض وحيد لعدة سنوات.
- تحدث درجة متفاوتة من تخلخل العظام في حوالي ثلثي الحالات وهذا ما يعكس زيادة الارتشاف العظمي.
- في بعض الحالات، يسبب تخلخل العظام انضغاط فقرات مما يستوجب أخذه بالحسبان عند تقويم الطول.
- في دراسة Magiakou ومجموعته حدث لدى نصف المرضى (الذين بدأ فرط الكورتيزولية لديهم في العقد الأول من الحياة) بلوغ مبكر يتعلق بالزيادة المفترضة لأندورجينات قشر الكظر.
- على العكس، لوحظ لدى 3% من المرضى، الذين شخص لديهم المرض في عمر 14- 13 سنة) عدم حدوث البلوغ، من المحتمل أنه ناتج عن قصور أقناد مركزي يحرضه فرط الكورتيزولية.
- خلافاً لبعض ملاحظات تأخر النضج العظمي الموصوف سابقاً. فإن العمر العظمي في أغلب الحالات متناسب مع العمر الزمني (حوالي 80% من الحالات).
- يبدو أنه يوجد تأثير متبادل بين GC التي تثبط التشكل العظمي، وأندروجينات قشر الكظر وحتى ستيروئيدات المناسل التي تحرض هذا التشكل.
- تكون استعادة النمو طبيعية بعد المعالجة والطول المتوقع أفضل كلما قصرت فترة فرط الكورتيزولية. ولكن الطول النهائي أقل من الطول الهدف غالباً.



الشكل 1-10: آليات تغير منحنى النمو في تناذر كوشينغ

N: طبيعي normale، GCR: مستقبلات الغليكوكورتيكوئيدات récepteurs des glucocorticoide

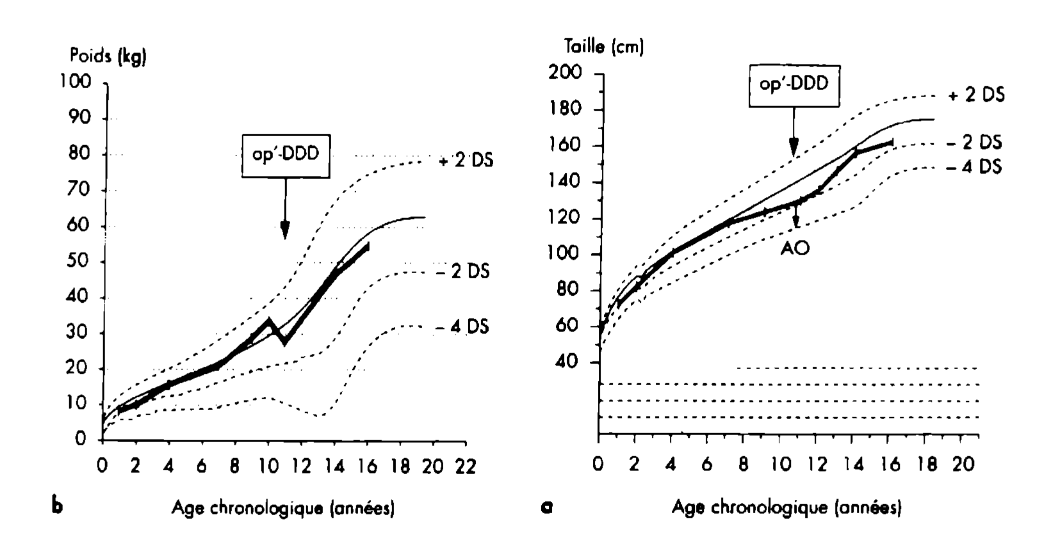
AP-1: البروتين المفعل1: activator protein-1

د- الخطر المترافق مع الكورتيكوئيدات السكرية أثناء المعالجة المطولة أو قصور قشر الكظر:

- يؤدي فرط الكورتيزونية الناتج عن المعالجة بجرعات كبيرة من GC، التي تعطى في حالات قصور قشر الكظر المحيطي، من جهة، أو عوز ACTH في حالات قصور النخامى الشامل، من جهة أخرى، إلى تأثيرات على النمو مماثلة لتلك المشاهدة في تناذر Cushing، وينضم إلى هذه التأثيرات تلك المشاهدة في حالات المعالجة الكورتيزولية (للربو، والاعتلال الكلوي) التي تستمر فترة طويلة.
- على العكس، فعند استخدام جرعات تعويضية ملائمة وفقاً للحالة (15-20mg/m²/j أعظمياً، موزعة على 3 جرعات فموية). حتى بفترات المعالجة الطويلة، لا توجد تأثيرات ضارة لــ GC على النضج أو الاستقلاب العظمي، كما يظهر من الكثافة العظمية غياب الاضطرابات العظمية و كما تبين العلامات الحيوية لإعادة التشكيل العظمي (كلس الدم – الفوسفات القلوية ostéocalcine - طليعة الكولاجين نمط I، هرمون جارات الدرق والفيتامين D) لدى المرضى المعالجين من داء Addison.
- تطرح حالة قصور قشر الكظر ذات المنشأ المركزي مشكلة خاصة. حيث يمكن أن تؤدي المعالجة بجرعات عالية من الكورتيزون، في حالات العوز المشترك بين ACTH وGH، إلى تغيير سرعة النمو حتى عند غياب العلامات السريرية لفرط الكورتيزولية. ويفسر ذلك بسبب إضعاف فعالية الاستجابة للمعالجة بهرمون النمو GH عن طريق الجرعات العالية من الغليكوكورئيد GC.

II - النمو والبلوغ وفرط التنسج الخلقي لقشر الكظر:

- من السهل معالجة قصور الكظر و الحصول على نتائج جيدة، وذلك بغض النظر عن الحديث على فرط التنسج الخلقي لقشر الكظر (hcs) hyperplasies/congenital des surrenales.
- بالمقابل، على الرغم من اقتراح العديد من البروتوكولات العلاجية، فإن نتائج معالجة HCS تظهر تحسناً واضحاً جداً في الإنذار الحيوي لهؤلاء المرضى، ولكن يحدث في نفس الوقت قصر طول لدى كلا الجنسين واسترجال واضطرابات في وظيفة المبيضين لدى المرأة.



شكل 10-2 : منحنيات النمو الطولي-الوزني لمرض كوشينغ المشخّص عند طفل عمره 10 سنوات. (a) انكسار واضح في منحني الطول، والعمر العظمي (AO) مطابق للعمر العظمي. (b) ظهور حاد لزيادة وزن موازية. تؤدي معالجة فرط الكورتيزولية (OP-DDD) إلى إعادة سرعة النمو إلى الوضع الطبيعي وخسارة سريعة للوزن.

- في الواقع، ينتج النمو الطولي والنضج العظمي للأطفال المصابين بـ HCS عن توازن هذين المكونين المتناقضين:

1. زيادة سرعة الطول والنضج العظمي بالأندروجينات التي تنتج عن التحول المحيطي للستيروئيدات السلفية التي تتراكم بسبب التثبيط الإنزيمي.
2. تباطؤ سرعة النمو في حال المعالجة بجرعات مرتفعة من GC سنأخذ المثال الأكثر شيوعاً لـ HCS الناتج عن عوز 21-hydroxylase.

آ - التذكير بعوز الإنزيم 21-hydroxylase:

- من المعترف به الآن، أنه يوجد حالياً نوعان رئيسان للأشكال السريرية: الأشكال التقليدية، والأشكال غير التقليدية.
- في الأشكال التقليدية والمسماة أيضاً خَلْقية، يكون التثبيط الإنزيمي شديداً بشكل كافٍ ليؤدي إلى فرط إفراز التستوسترون الذي يذكّر الجنين الأنثى أثناء الحمل، إن

درجة العوز الإنزيمي متفاوتة وهي تتراوح من الأشكال الشديدة المترافقة مع خسارة الملح التي ينعدم فيها اصطناع الكورتيزول والأوسيترون تماماً، إلى الشكل المذكِّرَ الكامل المترافق مع اضطراب في اصطناع الألدوستيرون.

- من الصعب جداً سريرياً وحيوياً تقييم خسارة الملح، مع الاستقصاءات التي نجريها عند حديثي الولادة، لأن كل المواليد الجدد، الذين أجري لديهم التشخيص الاستقصائي، يعالجون في الغالب قبل ظهور التناذر السريري لفقدان الملح.

- إن الدراسات الدقيقة على بعض المعايير أثناء فترة الولادة الحديثة ليست كافية للتمييز بين الشكلين، و لكننا نستطيع بواسطة البيولوجيا الجزيئية وتطور المريض تحت المعالجة، نستطيع تحديد العلامات الفارقة الحقيقية في فترة الولادة الحديثة، من أجل التمييز بين شكلي الإصابة.

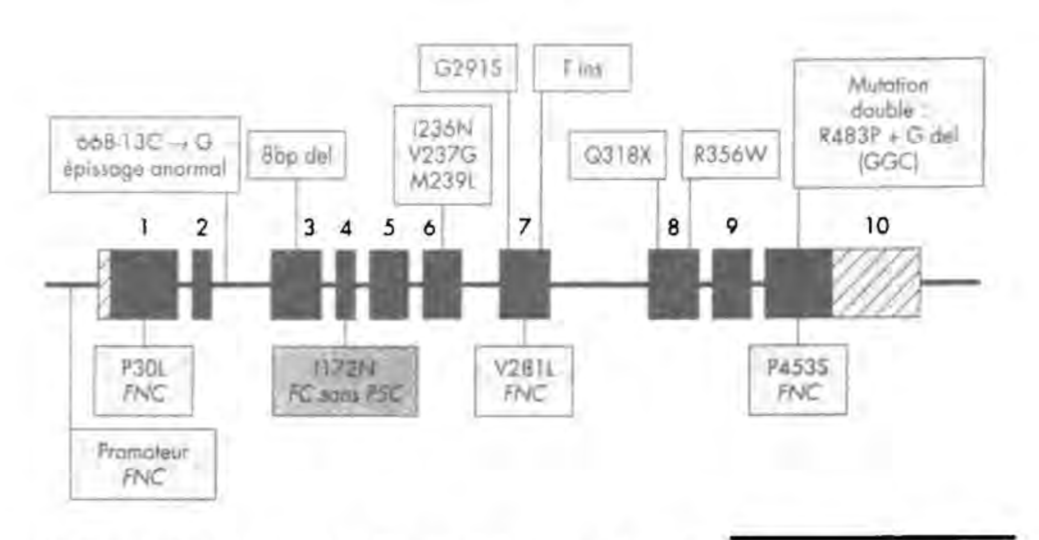
- تتظاهر الأشكال غير التقليدية، والأقل خطورة، والمسماة أيضاً "متأخرة" إما عند الطفل قبل بلوغه بالنمو المبكر للأشعار الجنسية وتقدم الطول (شعرانية عانية مبكرة prématuré pubarche، بلوغ كاذب مبكر pseudo-puberté précoce) أو أنها تتظاهر أثناء البلوغ أو بعد البلوغ بأعراض متفاوتة لفرط الأندروجين (شعرانية، عدم انتظام الطمث، العقم). وقد تبقى لا عرضية. لا تؤدي هذه الأشكال إلى تذكير الجنين الأنثى وبالتالي فمن غير الضروري إجراء تشخيص قبل ولادي.

- عملياً، يمكن تمييز شكلي الإصابة، التي تم إثباتهما بالبيولوجيا الجزيئية:

1. الأشكال التقليدية formes classiques (FC):
   - الأشكال الخلقية الشديدة المترافقة مع خسارة الملح.
   - الأشكال الخلقية (الولادية) المذكِّرَة فقط.

2. الأشكال غير التقليدية formes non classiques (FNC):
   - عرضية (الأشكال الخفيفة أو التي تظهر بشكل متأخر).
   - لا عرضية (الأشكال الكامنة التي تُجرى استقصاءاتها نتيجة لقلق الأهل).

- تم حالياً بدراسة البيولوجيا الجزيئية تمييز اضطرابات و شذوذات المورثة 21-هيدوكسيلاز بشكل منهجي، فقد تكون شذوذات واسعة للمورثة CYP 21 أو طفرات محددة التأثير، ويمكن تمييزها في 90% من الحالات.



شكل 3-10: طفرات المورثة 21 CYO المسؤولة عن نقص 21-hydroxylase بمثل الشكل 10 إكسونات exons (المستطيلات السوداء) و9 إنترونات introns للمورثة 21 CYO. تتوضع الطفرات على المورثة وهي موصوفة ضمن مستطيلات: تتوافق الأرقام مع المركز codon التي تتوضع فيها الطفرة. الحموض الأمينية ممثلة بأحرف.
يتوافق الشكل السريري مع مريض متماثل اللواقح لهذه الطفرة أو شكل مصنّع مخبرياً لدراسة الإصابة في الزجاج in vitro. تعطي جميع هذه الطفرات، التي لم يتم إضافة أي توضيح إليها، أشكالاً سريرية مترافقة مع فقدان الملح. تمثل كل الطفرات التي تترافق بتوقف مبكر في الترجمة بسبب حذف أسس أو لظهور مرمزة توقف، شكلاً تقليدياً مترافقاً مع خسارة الملح سريرياً.
FC sans OSC: الشكل التقليدي الذي لا يترافق مع خسارة الملح.
FNC: الشكل غير التقليدي.

- توجد علاقة متينة بين النمط الوراثي génotype والنمط الظاهريphénotype نذكر هنا بأن النمط الوراثي génotype هو النتيجة المشتركة لشذوذ المورثة CYO 21 في كلا الصبغين.
- من السهل استنتاج أن المريض متماثل اللواقح المصاب بحذف المورثة، سوف يعاني من FC (الشكل التقليدي) المترافق بخسارة الملح. بالمقابل، إذا كان هذا المريض متخالف اللواقح فتكون الطفرة أخف وهي التي ستحدد النمط الظاهري.
- لنأخذ مثال مريض مصاب، بحذف مورثة 21 CYO على أحد الصبغين فتكون الآفة محمولة على الصبغي الثاني أو الآخر و هي التي ستحدد النمط الظاهري، حيث يكون

النمط الظاهري هو FC (النمط التقليدي) المترافق بخسارة الملح إذا كانت الإصابة طفرة non-sens (النمط الوراثي = حذف Q318X).

- تكون الإصابة FC دون خسارة ملح ولكن مع ارتفاع الرينين، إذا كانت الطفرة 1172N (النمط الوراثي = حذف 1172N)، أو الطفرة V281L (النمط الوراثي = حذف V281L).
- من الضروري، في الحالتين الأخيرتين، التأكد من أن هذه الطفرة هي الوحيدة التي تصيب المورثة CYO 21 لأن وجود طفرات أخرى مشاركة أو مرافقة يؤدي لنمط ظاهري أشد.
- في الحقيقة، إذا كان المريض مصاباً بطفرة طفيفة من نوع V281L على أحد مورثتي CYO 21، فسيعاني المريض من الشكل التقليدي المترافق مع فقدان الملح، وغالباً ما تبين دراسة تتالي المورثات وجود طفرة ثانية.
- تساعد معرفة النمط المورثي القرار العلاجي حيث تحدد شدة العيب و العوز وتعتبر ورقة رابحة لمناقشة فائدة إعطاء الستيروئيدات المعدنية.

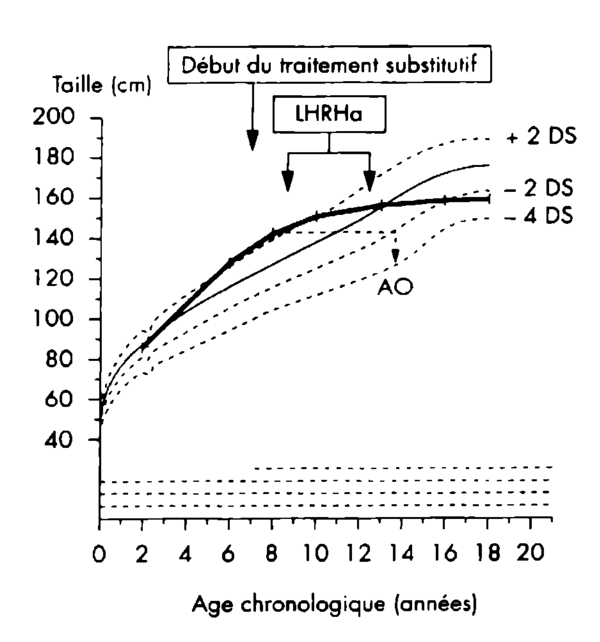
ب - وصف النمو والتطور أثناء البلوغ في الأشكال التقليدية:

1 - *في فرط التصنع الخلقي الكظري HCS غير المعالج أو المعالج بشكل متأخر:*

- يختلف الطول النهائي في الدراسات لـــ HCS غير المعالج بحسب شدة العوز الإنزيمي، حيث يتراوح وسيطاً من 150 cm إلى 158 cm لدى الفتى.
- يكشف هذا النقص الطولي بأنه لا يحدث كبح لاصطناع طلائع الستيروئيدات، يلي ذلك عملية نضج عظمي سريعة تقود إلى الالتحام المبكر للمشاشات العظمية بتأثير فرط التستوسترون.
- تشخيص الأشكال السريرية يتم غالباً عند الولادة نتيجة عدم وضوح الأعضاء الجنسية الخارجية لدى الأنثى، وتناذر خسارة الملح في الأشهر الأولى للحياة لدى الفتى.
- في الأشكال التقليدية FC الأخرى والمسماة :الأشكال المذكرة النقية (حوالي 1/3 الحالات) يترافق النمط الوراثي بشكل دائم مع طفرة I172N، مما يفسر غياب تناذر خسارة الملح السريرية وأحياناً غياب تذكير الأعضاء الجنسية الخارجية الذي يبقى

عند الفتاة محدوداً بضخامة البظر cliotris. و يظهر الطفل تدريجياً أعراض سريرية للبلوغ الكاذب المبكر مع مثلية جنسية لدى الفتى، وجنسية مغايرة لدى الفتاة.

- تشخص الإصابة باكراً في هذه الحالة في عمر 2-6 سنوات خلافاً لـ FNC (النمط غير التقليدي) العرضي الذي يكتشف بشكل متأخر بعد عمر 6 سنوات.
- تؤدي زيادة سرعة النمو البدنية، نتيجة زيادة إنتاج الأندروجينات من قشر الكظر، إلى قامة طويلة نسبياً لعمر المصاب وتقدم في العمر العظمي مترافق مع نمو الأشعار العانية. كما نلاحظ عند الفتاة غياب جميع الغدد الثدية ويمكن أن يتظاهر تناذر التذكير vivilisation بزيادة حجم البظر.



الشكل 4-10: منحني طول طفل شوهد في عمر 8 سنوات لحدوث بلوغ مبكر دل على فرط تنسج خلقي لقشر الكظر ناتج عن تثبيط غير كامل لإنزيم 21-hydroxylase.

إن تقدم العمر العظمي بالغ جداً في لحظة التشخيص وترافق مع انطلاق ثانوي لبلوغ مبكر مركزي.

سمح تبني الطفل علاجياً بمراقبة سرعة النمو الشديدة وعلامات البلوغ. و بلوغ فرط النضج العظمي حد الالتحام المبكر لغضاريف النمو. على الرغم من المعالجة الكابحة للبلوغ (LHRHa) إضافة إلى القشرانيات السكرية، فإن الطول النهائي يبقى بحدود 158 cm.

- إن العنصر الملحوظ عند الفتى هو وجود علامات سريرية لفرط الأندروجينية على الرغم من عدم زيادة حجم الخصيتين.
- يجب إجراء معايرة (17- هيدروكسي بروجسترون 17-Oh-P بعد ACTH بشكلٍ روتيني أمام كل حالة بلوغ مبكر مركزي، لأن HCS يمثل السبب الأكثر شيوعاً، وذلك خارج الحديث عن النمو المبكر لأشعار العانة.
- يطور بعض الأطفال (الذين يحدث لديهم نضج مبكر للمحور المهادي-النخامي-القندي بواسطة أندروجينات قشر الكظر)، بلوغاً مبكراً حقيقياً مركزياً.
- يلاحظ هذا الاختلاط عندما يصل تقدم العمر العظمي إلى 10.5-11 سنة لدى الفتيات و12-13 سنة لدى الفتيان.
- تسمح المعالجة، بإعطاء مماثلات الهرمون الوطائي المطلق لـ FSH و LH (LHRH). بإيقاف أعراض البلوغ وتحسين إنذار الطول بشكل كبير.
- أثبت Dacou-Voute-takis ومجموعته، بعد دراسة مجموعة محدودة من المرضى المصابين بـ HCS والبلوغ المبكر المركزي، أن الطول النهائي في المجموعة المعالجة بـ GC ومماثلات LHRH لم يكن مختلفاً بشكل كبيرعن الطول الهدف، بينما كان أقل منه بوضوح في المجموعة المعالجة بـ GC فقط (135±11 cm مقابل 164.5±8.3 cm).

2 - في الأشكال التقليدية المعالجة:

- اعتباراً من لحظة التشخيص، فإن أهم أهداف الطبيب الأخصائي هو منع حدوث قصر الطول النهائي.
- عندما يكون العلاج متوازناً و كافياً، فمن الممكن أن يحصل تطور طبيعي للطول لدى هؤلاء المرضى، و بدء طبيعي للبلوغ و يسير التطور بشكل طبيعي أيضاً.
- من الضروري جداً أثناء فترة البلوغ، أن نكون أكثر مرونة فيما يتعلق بالعتبة الطبيعية لمقاييس المعالجة التعويضية بـ GC، و يجب أن نتجنب في هذه الفترة التشدد في القيم البلاسمية للستيروئيدات القشرية، لأنها قد تكون مسؤولة عن اضطراب قفزة النمو في فترة البلوغ أو سمنة، بسبب الجرعات المرتفعة نسبياً لـ GC.
- قد تؤدي المعالجة المكثفة إلى نقص الطول وتأخر معتدل في النضج العظمي، يترافق أحياناً بتأخر في ظهور الدورات الشهرية لدى الإناث.

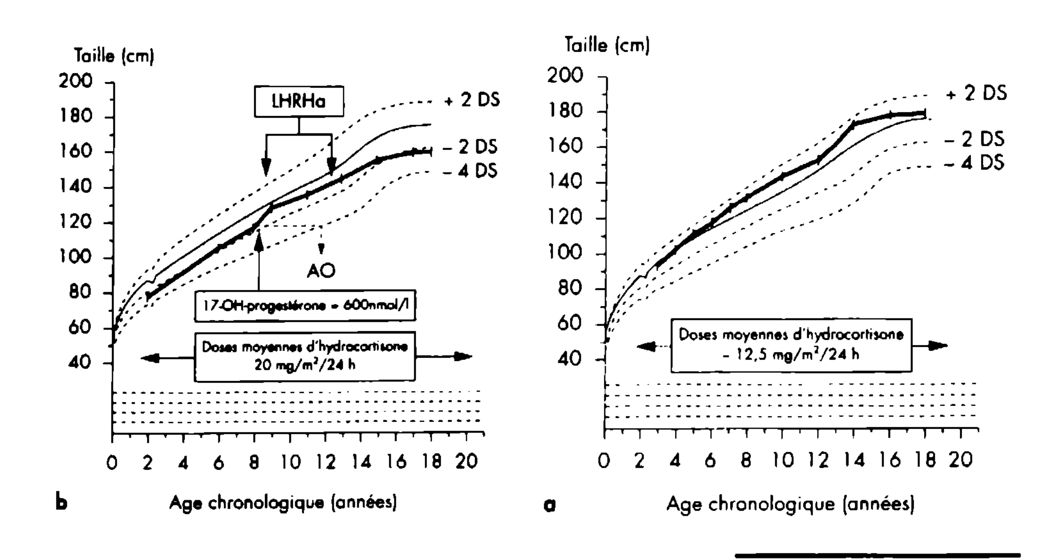
- في العديد من الحالات، كان لحوداث عدم كبح الإفراز الهرموني GC انعكاسات شديدة على النمو الطولي والبلوغ، حيث تكفي فترة عدة أسابيع يهرب الطفل خلالها من العلاج، كي ترتفع القيم البلازمية لاندروجينات قشر الكظر وبالتالي لتؤدي إلى زيادة سرعة النمو وتقدم العمر العظمي. إن عدم التوازن العلاجي ضار جداً بإنذار الطول النهائي.
- يمكن الإشارة إلى العديد من العوامل المحرضة:

أ) الجرعات العلاجية غير الكافية.

ب) زيادة الوزن (البدانة).

ج) التناول السيئ للعلاج.

- إن تقدم العمر العظمي مسؤول غالباً عن البدء المبكر للبلوغ المركزي و هنا تستطب المعالجة بمماثلات LHRH.
- حتى عندما يتأمن توازن العلاج وعودة النمو إلى الوضع الطبيعي، فإنه من المحتمل (خلال تطور المرض) تعرض المرضى لحوادث عدم الكبح مما يؤدي إلى غياب قفزة سرعة النمو في فترة البلوغ فيما بعد.
- كل شيء يحدث كما لو أن الطفل قد استنفد النضج العظمي الرئيسي أثناء فترة عدم التوازن العلاجي، وبالتالي لم تعد لديه المقدرة، (في فترة البلوغ)، لتحصل لديه انطلاقة قفزة نمو جيدة.
- بشكل عام، نلاحظ حصول نقص طول نهائي لدى الفتى من رتبة 9 cm، ونقص طول من رتبة 6 cm لدى الفتاة ، ويكون النقص بشكل خاص في طول الجذع.
- وجد David ومجموعته، بعد دراستهم لـ 37 حالة لأطفال عولجوا بـ HCS، حيث اكتشف المرض بشكل مبكر لدى أغلب الأطفال، أن الطول النهائي كان بحدود 163.2±4.7 cm لدى الفتيان و154.8±8.9 cm لدى الفتيات. وقد ثبت في جميع الحالات، حصول طور أو عدة أطوار من عدم الكبح العلاجي.
- حتى عندما يكتمل النمو، يؤدي الاختلال المزمن للتوازن العلاجي إلى فرط اندروجينية لدى الفتاة مع مشكلات في اضطراب الدورة الشهرية وعدم حصول الخصوبة.



شكل 5-10: منحنيات النمو عند طفلين مصابين بالشكل التقليدي لـ HCS نتيجة العوز التام في إنزيم 21-hydroxylase. إن تطور الطول والبلوغ مختلف جداً لديهما على الرغم من الأرضية الوراثية والعوامل البيئية وظروف العلاج المتشابهة.

أ: روقبت الحالة a جيداً على المستوى الحيوي، مع إعطاء جرعات ضعيفة نسبياً من الهيدروكورتيزون وقد سار البلوغ بشكل طبيعي بين عمر 12.5 و14 سنة. الطول النهائي 178 cm (الطول الهدف 183 cm).

ب: أما في الحالة الثانية فقد كان من الضروري اعتباراً من سنوات الحياة الأولى إعطاء جرعات أكثر ارتفاعاً من الهيدروكورتيزون. أظهر المريض في عمر 8.5 سنة أعراضاً سريرية لبلوغ كاذب مبكر بسبب حصول اختلال توازن حيوي رئيسي غير مفسّر. بعد 6 أشهر تم إدخال المعالجة الكابحة بمماثلات LHRH (LHRHa) أمام ارتفاع موجهات الأقناد البولية التي تشير إلى حدوث البلوغ المبكر.

عند إيقاف المعالجة في عمر 13 سنة، يتظاهر البلوغ بشكل طبيعي باستثناء سرعة الطول الضعيفة جداً وكان الطول النهائي بحدود 159 cm.

إن الاختلاف الملحوظ الذي يمكن أن يفسر الطول السيئ لهذا الأخ مقارنة مع أخيه، هو الميل إلى تطوير بدانة ابتداءً من عمر السنة (لم نقدم هنا منحني الوزن)، وإن ذلك يمكن أن يكون مسؤولاً عن الزيادة المنتظمة في جرعة الستيروئيدات السكرية ونوبات الهروب من العلاج.

ج - ما المعالجة المطلوبة للحصول على نمو مثالي:

- على الرغم من الأساس القائم منذ عام 1950 على أن إعطاء GC يسمح بكبح ACTH وبالتالي كبح فرط إنتاج الأندروجينات، تبقى معالجة HCS صعبة. إن الأمر في الواقع أشبه بسيف ذي حدين:
- حيث نحصل، بحسب جرعات GC، إما على قيم طبيعية للكورتيزول مع قيم مرتفعة للأندروجينات أو على قيم طبيعية للأندروجينات على حساب القيم المرتفعة فيزيولوجياً للكورتيزول، ولكن لا نحصل أبداً على قيم طبيعية لكليهما.
- إن الهدف هو أن نحاول تحديد الجرعات الأصغرية لـ GC التي يجب استخدامها ليس فقط لمنع حصول عدم معاوضة من قشر الكظر، إنما أيضا لأجل تحسين الطول النهائي المتوقع، وأيضاً بالنسبة لخطر فرط الوزن (البدانة).

1- القشرانيات السكرية:

- ينصح عند معالجة الأطفال المصابين بـ HCS إعطاء جرعات يومية من الهيدروكورتيزون بين 10 إلى 15 mg/m² تقسم إلى جرعتين أو ثلاث، إن جرعة الكورتيزون هذه أعلى من القيمة الفيزيولوجية بالمقارنة مع التقديرات الحديثة لقيم إفراز الكورتيزول: 6.8±1.9 mg/m² عند الطفل والمراهق و5.7 mg/m² لدى الراشد. ويبقى تحديد قيم الإفراز لدى المواليد الجدد.
- وفي الواقع، نحن بعيدون عن جرعة 20-30 mg/m² التي يبدأ، اعتباراً منها، تأثير GC المثبط المباشر على النمو. للأنواع الأخرى من الستيروئيدات (البريدنيزولون، البريدنيزون، الديكساميثازون) تأثير كابح شديد على النمو، وبالتالي فلا تستخدم لدى الأطفال.
- منذ عدة سنوات تميل جرعات الهيدروكورتيزون الواجب استخدامها في HCS إلى أن تصبح أقل وخاصة في عمر طرفي الطفولة: في لحظة البلوغ، وخلال السنوات الأولى من الحياة.
- أشار بعض المؤلفين مؤخراً إلى احتمال وجود "فترة حرجة" تمتد بين الولادة وعمر السنتين، حيث تكون المعالجة الكورتيزونية أثناءها مسؤولة عن قسم كبير من تغيرات النمو والتطور العظمي في HCS، بعد هذه الفترة وحتى البلوغ، فإن نوعية التحكم العلاجي تصبح ذات أثر أضعف.

- عند حديثي الولادة، من الضروري بدء المعالجة بجرعات أعلى من GC، حيث يؤدي النقص في اصطناع الكورتيزول، إلى زيادة إنتاج ACTH الذي يزيد إفراز طلائع الستيروئيدات مما يؤدي إلى فرط تنسج في الغدة.
- ترتبط بعض سلائف الستيروئيدات مع مستقبلات GC والستيروئيدات المعدنية وتحرض حالة من المقاومة.
- وبهذه الآلية يترافق ارتفاع البروجسترون و17- هيدروكسي بروجسترون مع التأثير الطارح للشوارد salidiuétique مما يؤدي إلى تخفيض فعل الألدوستيرون على النبيبات الكلوية.
- من هنا ضرورة تأثير جرعات الهيدروكورتيزون التي تزيد على القيم الفيزيولوجية بشكل واضح أثناء الأسابيع الأولى من الحياة من أجل إنقاص فرط تنسج قشر الكظر وزيادة إفراز بعض طلائع الستيروئيدات.
- نادي منذ عدة سنوات بجرعات عالية ($50\ mg/m^2/j$) خلال الأسبوعين الأولين من المعالجة ثم $30mg/m^2/j$ أثناء الشهر إلى الثلاثة أشهر الأولى حتى تبلغ المعايير الحيوية القيم المطلوبة. وثم العودة إلى القيم الفيزيولوجية تدريجياً بعد ذلك.
- إن الجرعات التي نستخدمها لها ميزة التحكم الجيد بالتوازن الحيوي والنمو الطبيعي دون حدوث فرط وزن والنضج العظمي المُراقب.

2 - *الكورتيكوئيدات المعدنية:*

- تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية عبر تثبيطها لنظام الرينين - أنجيوتنسين بتقليل تحريض غدة الكظر وتراكم الطلائع التي لبعضها تأثير مدر للشوارد، وهي لا توصف إلا في الأشكال التقليدية.
- للهيدروكورتيزون نفسه تأثير بسيط ككورتيكوئيد معدني (تعادل 20mg كمية 100mg من 9 ألفا-فلودروكوتيزول).
- في الفترة ما بعد الولادة، يتطلب تناذر فقدان الماء والملح وارداً مائياً وملحياً بشكل عاجل. وينطبق نفس الأمر بالنسبة للحاجة إلى الكورتيكوئيدات المعدنية مهما كان طول المريض ($50\text{-}100\ \mu g\ /j$).

- باستثناء الأطفال الرضع الذين يحتاجون إلى جرعات عالية بسبب عدم حساسية النبيب البولي نتيجة لعدم نضجه. إن جرعة الحفاظ اليومية بمقدار 70-90 µg $/m^2/j$. ومن الضروري دائماً إضافة الملح لأن تأثير القشرانيات المعدنية لا يكون فعالاً إلا عندما تتلقى الكليتان الصوديوم بشكل كاف.
- في الأشكال المذكّرة النقية المرافقة لطفرة I172N، تعتبر إضافة كورتيكوئيد معدني مفيدة جداً، لأنها تسمح بتخفيض جرعة القشرانيات السكرية، حتى ولم يكن قد حدث لدى الطفل أبداً خسارة ملح سريرية.
- في الواقع، يتم تعويض نقص الحجم المزمن في هذه الحالات برفع الرينين البلاسمي والأنجيوتنسين II وربما الفازوبرسين أيضاً، وهو قادر على تحريض ACTH بشكل مستقل عن العامل المطلق للموجه القشري Corticotropin releasing factor (CRF).

3 - *معايير المراقبة:*

- يجب أن تكون قبل كل شيء سريرية بواسطة مخططات بالنمو: التسارع أو التباطؤ المرضي لسرعة النمو، تقدير العمر العظمي، البحث عن علامات طارئة لفرط الكورتيزولية (زيادة الوزن، فرط الضغط الشرياني، التشققات الجلدية.
- ومع ذلك فهذه المعايير السريرية ليس كافية، لأنها ليست حساسة بشكل كاف لتشير إلى وجود تغيرات أثناء مراقبة العلاج.
- إن حساسية المعايير الحيوية أعلى بكثير من المعايير السريرية و ذلك من أجل الاستقصاء المبكر لزيادة الجرعة (القيم المرتفعة للستيروئيدات) ونقص الجرعة (القيم المنخفضة للستيروئيدات).
- تبنى المراقبة البيولوجية للعلاج، على المعايرة البلازمية لـ 17-OH-P والتستوسترون والرينين. تجري هذه المراقبة كل 3 أشهر لدى الأطفال الصغار.
- عندما يتقرر أن المعالجة غير صحيحة، تطبق خطة جديدة خلال أسبوعين من التعديلات العلاجية.
- يجب أن يأخذ التفسير في حسبانه وجود الإيقاع اليومي circadian الداخلي وتأثير تناول الأدوية المختلفة المتناولة خلال اليوم والدور الطارئ للشدة النفسية stress عند سحب الدواء.

- بواقع الخبرة، تشير قيم 17-OH-P التي تقل عن 10nmol/I(3ng/ml) صباحاً وقبل تناول الأدوية، إلى ازدياد الجرعة، بينما تدل القيم التي تزيد عن 50 nmol/I(15ng/mI) إلى انخفاض الجرعة. وإن اختفاء التغيرات اليومية هو علامة مبكرة على ازدياد الجرعة.
- إن الخطأ الذي يُرتكب أحياناً هو أن نرغب بشكل صارم بتعديل قيم 17-OH-P الأمر الذي يؤدي إلى زيادة جرعة GC مع نتائج خطيرة على النمو وربح وزن يمكن أن يصل إلى حد السمنة.
- إن المعايرة المفردة isolé للتستوسترون البلازمي الذي يتم الحصول عليه بسحب وحيد للعينة، هي إشارة إخبارية فقط لا أكثر، لأن قيمة التستوسترون لا تخضع إلى تموّجات سريعة. حيث تبقى هذه القيمة أقل من 0.5 nmol/I عند الفتاة وفي طوال العمر، وكذلك عند الفتى بعد 3 أشهر من الولادة حتى قبل البلوغ.
- كما يجب أن تبقى قيم الرينين ضمن الحدود الطبيعية بالنسبة للعمر.
- من الضروري جداً أن نشرح للطفل وأبويه سبب العلاج جيداً، لأن أي نوبة من زوال الكبح العلاجي تؤثر بشكل سلبي على تطور النمو.

4 - تثبيط التأثير المحيطي للاندروجينات والاستروجينات:

- إن التأثيرات الضارة للعلاج ناتجة عن الجرعات الزائدة من GC والأندروجينات والأستروجينات. وتعتبر هذه الستيروئيدات فعالة على النمو المشاشي العظمي، حيث لوحظ ظهور عملقة لدى الصبيان الذين يعانون من طفرة مؤذية أو طفرة في مورثات مستقبلات الاستروجينات أو إنزيم الأروماتاز aromatase.
- يقترح Merker وCutler إعطاء جرعات ضعيفة من GC $(8\ mg/m^2/j)$ بالاشتراك مع 9 ألفا-فلودروكورتيزول، وبشكل خاص إعطاء GC مع مضادات الأندروجين مثل Flutamide، ومع مضادات الأروماتاز مثل التستولاكتون.
- إن النتائج على المدى القصير مشجعة ولكنها تحتاج إلى التأكيد بإجرائها على المدى الطويل، لقد أظهر الأطباء في فرنسا أن استخدام استيان ميدروكسي بروجسترون ثم استيان السيبروتيرون أكثر فعالية على النمو ولكن من أجل جرعات لا تؤدي إلى فرط حمل وزني هام.

5 - *استئصال قشر الكظر الثنائي الجانب:*

- بما أن محاولات استئصال قشر الكظر الدوائي العلاجي بالكيتوكونازول لم تكن مقنعة بسبب الأخطار الشديدة للسمية الكبدية، فقد اقترح حالياً، بروتوكول علاجي بإجراء الاستئصال ثنائي الجانب لقشر الكظر (ويفضل إجراء ذلك في السنوات الأولى من الحياة) لدى المرضى المصابين بالشكل التقليدي FC متماثل اللواقح أو متخالف اللواقح الذي يلغي أي نشاط أو فعالية 21-hydroxylase.

د - الحالات الخاصة للاشكال غير التقليدية:

- إن FNC مستقلة بذاتها ويجب ألا تجمع مع FC (النمط التقليدي). والمسماة "بالأشكال المذكّرة النقية". حيث تبقى فعالية 21-hydroxylase كافية لتجنب خطر عدم حدوث معاوضة.
- لا يزداد الرينين أبداً من أجل نفس النمط الوراثي، يتغير النمط الظاهري في الواقع بحسب حساسية الشخص إلى فرط إفراز أندروجينات قشر الكظر.
- تبقى بعض الحالات لا عرضية لأنها تستقلب زيادة الأندروجينات ولا تحولها إلى تستوسترون.
- بالمقابل في الأشكال العرضية التي تشخص غالباً في العمر 8 سنوات نتيجة الشعرانية المبكرة، فإن خطر تأثر النمو لدى الفتيات وتأثير الوظيفة المبيضية يتطلب البدء بالمعالجة مباشرة.
- لا توجد أي دراسة حالياً تركز على النمط غير التقليدي FNC من أجل تقدير فعالية و فائدة المعالجة، بالمقابل من الواضح أن هدف المعالجة هو فقط تجنب نتائج فرط الأندروجينية لأن الوظائف القشرية السكرية والمعدنية متأثرة بشكل ضئيل جداً.
- إذاً فعند تأكيد FNC نتيجة الدراسة الجزيئية، يجب إجراء المعالجة بجرعات قليلة من الهيدروكورتيزون بالاشتراك مع مضادات الأندروجين، أو بدونها، ولكن بجرعات ضعيفة لتجنب فرط الحمل الوزني.
- إن المشكلة الحالية هي ما يجب القيام به في حالة FNC اللاعرضي الذي يشخص قبل عمر 7 سنوات أثناء إجراء الدراسة الجزيئية العائلية.

- هل تجب المعالجة مع وجود خطر فرط الكورتيزولية، مع معرفتنا أن FNC يمكن أن يبقى لا عرضياً أو انتظار الأعراض الأولى.

III - الحالات السريرية الأخرى:

أ - نتائج فقدان الملح على النمو:

1 - *فقدان الملح "المفرد أو النقي"*:

- يمكن أن يتظاهر نقص الألدوستيرون البدئي، في السنوات الأولى من الحياة، بتأخر مفرد في الطول والوزن، حتى في غياب أي توازن شاردي من نمط نقص الكلور وفرط البوتاسيوم وهذه الأعراض ناتجة بشكل خاص عن نقص الألدوستيرون المعتدل لأن المرضى الحاملين للأشكال الشديدة يظهرون بشكل مبكر أكثر وضوحاً لتناذر فقدان الملح (إقياءات، إسهال، فقدان الوزن، التجفاف).
- ومن هنا تأتي أهمية قياس الشوارد البولية للبحث عن ضياع شوارد الصوديوم (تركيز شوارد الصوديوم أقل 135 mEq/I ونسبة $K^+\backslash Na^+$ البولي أكبر من 1 = فقدان ملح بولي) ومعايرة الألدستيرون والرينين البلازمي في كل حالة تأخر نمو غير مفسر.
- تشير القيم المنخفضة للألدوستيرون مع القيم المرتفعة للرينين إلى نقص ألدوستيرون حقيقي نتيجة عيب مفرد في اصطناع الألدوستيرون. وهذا يتعلق بمرض ينتقل عن طريق صبغي جسدي متنح نادر يدعى عوز اصطناع الألدوستيرون.
- تشير القيم المرتفعة للألدوستيرون والرينين إلى عوز الدوستيرون كاذب ولادي (خَلْقي).
- تسمح المعالجة بالإعطاء الفموي لملح الطعام، التي تعوض خسارة الصوديوم، باسترداد سريع للطول وإنذار جيد للطول النهائي.

2 - *خسارة الملح المترافقة مع عدم الكفاية الشاملة لقشر الكظر*:

- يجب تصحيح خسارة الملح، في جميع الحالات، بإعطاء الملح من أجل توازن العلاج.
- في حالات قصور قشر الكظر كما في داء أديسون أو نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر، تستطب إضافة القشرانيات المعدنية خاصة لدى الرضع والأطفال الصغار

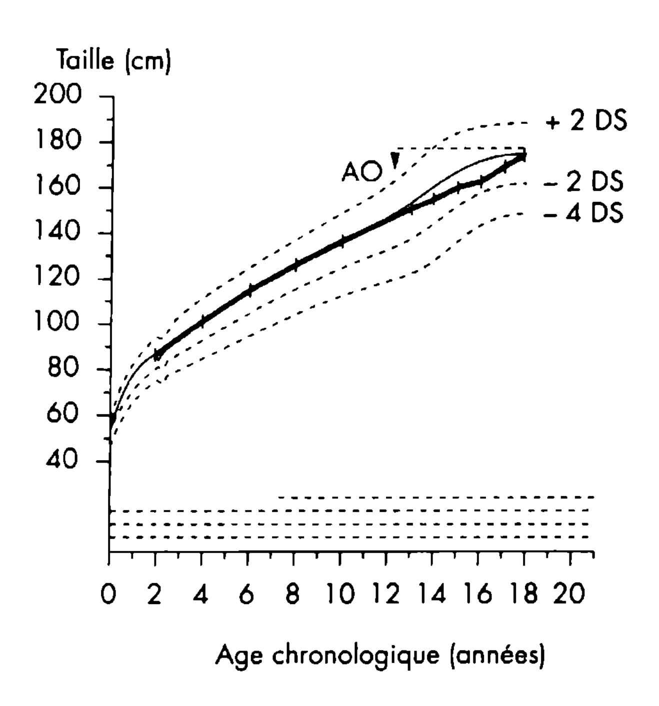
الذين هم الأكثر تأثراً بفقدان الملح فيما يتعلق بالتوازن المائي الشاردي وتوازن النمو الطولي–الوزني.

- بالمقابل، أثبتنا فيما سبق أن القشرانيات المعدنية لا غنى عنها في الأشكال التقليدية لعوز 21 هيدروكسيلاز، لأنها تخفض جرعات GC وبالتالي تحسن إنذار الطول.

ب - اشتراك قصور قشر الكظر مع تأخر البلوغ:

- يحدث لدى 25% من النساء المصابات بداء أديسون الناتج عن المناعة الذاتية قصور مبيضي. إن انقطاع الطمث البدئي هو التظاهر الأكثر شيوعاً للمرض في عمر الطفولة.
- إن وجود الأعراض الأخرى للمناعة الذاتية الغدية (قصور جارات الدرق، التهاب الغدة الدرقية، السكري المعتمد على الإنسولين) أو غير الغدية (الإصابة بالمبيضات البيض، سوء الامتصاص، البهاق وهو مرض يتميز بظهور بقع بيضاء على البشرة، فقر الدم، التهاب الكبد) هي العلامة الأولى للتشخيص الذي يمكن إثباته بوجود الأضداد المبيضية النوعية الجائلة.
- إن ترافق قصور قشر الكظر مع قصور الخصيتين نادر جداً ويُلاحظ بشكل خاص في اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي من النمط I، و بشكل خاص داء المبيضات البيض و قصور جارات الدرق ويعتبر تأخر البلوغ برهاناً تشخيصياً قوياً جداً على نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصبغي X.
- يترافق هذا المرض الوراثي الذي لا يصيب إلا الفتيان في أغلب الأحيان مع عوز في موجهات الأقناد يتعلق بالضرورة بـ LH.
- إن العلامات السريرية الرئيسية الأخرى هي: غياب الخصية cyptorchidie وإثبات وجود حالات عائلية يحمل تشارك أمراض متعددة أخرى متعلقة بالصبغي X (عوز الغليسيرول كيناز، اعتلال Duchenne العضلي) وذلك في إطار تناذر المورثات المتجاورة أو المتلاصقة.
- لقد أُثْبِتَ أن نقص التنسج الخلقي لقشر الكظر الذي يترافق مع قصور قندي ناتج عن قصور موجهات الأقناد، يتسبب عن طفرات في مورثة DAX-1، التي تتوضع في المنطقة Xp 21.

- ينتمي البروتين DAX-1 إلى عائلة البروتينات النووية التي تتميز بأنها الوحيدة التي تحوي على جزء C انتهائي، ولكنها تختلف في جزئها الانتهائي N.
- لكن ما زالت طريقة عمل هذا البروتين غير معروفة. ما روابطه؟ ما الدور الذي يلعبه في تطور قشر الكظر ومحور الوطاء-النخامى-الأقناد؟. يبدو أنه يؤثر عن طريق ارتباطه كدبوس ببنى AND التي تتوضع في منطقته المحرِّضة والمنطقة المحرضة لمورثات أخرى مثل StAR، وأن له فعلاً مثبطاً ومضاداً لـــ SF1 (عامل النسخ الذي يعبر عن نفسه في النسج نفسها).



شكل 10-6: منحني النمو لطفل مصاب بنقص التنسج الخلقي لقشر الكظر المرتبط بالصبغي X. إن سرعة النمو منتظمة، ونلاحظ عدم حدوث أي تسارع في عمر البلوغ الطبيعي وهذا يرتبط مع حالة عدم بلوغ كامل.

AO: العمر العظمي Age Osseux.

ج - اختلاطات فرط الأندروجين ذي المنشأ القشر كظري عدا اضطرابات الاصطناع الهرموني:

1 - دور الشعرانية الجنسية المبكرة في النمو:

- إن الشعرانية الكظرية **adrénarche** في فترة ما قبل البلوغ وحول البلوغ هي قبل كل شيء علامة على البلوغ، وتتوافق الشعرانية الكظرية مع زيادة كبيرة ومتزايدة في إفراز الدي هيدروإيبي أندرو ستيرون **DHA** و**DHAS** من قشر الكظر.
- ويتم الحديث عن الشعرانية الكظرية عندما تحدث زيادة الأندروجين القشر كظري بشكل أبكر من العمر الاعتيادي. وتسمى هذه الحالة عندما تترافق مع نمو أشعار العانة بالشعرانية المبكرة **prémature pubarche** إذا حدثت قبل عمر **8** سنوات لدى الفتاة وعمر **9** سنوات لدى الفتى. تكون القيم البلازمية للأندروجينات الأخرى طبيعية.
- كما يكون العمر العظمي متقدماً بشكل بسيط لدى الأطفال المصابين بالشعرانية المبكرة دون أن يؤدي ذلك إلى تعديل هام في سرعة النمو ولا تحريضي مبكر للبلوغ.
- تصاب الفتاة بنسبة عشر أضعاف ما يصاب الفتيان، وبشكل عام لا يوجد استطباب علاجي خاص.
- يبدو أن الاختلاط الوحيد في بعض الحالات هو تطور داء الكيسات المبيضية المتعددة في عمر المراهقة. إن المشكلة الأساسية هي التشخيص التفريقي مع ورم مفرز للأندروجين.

2 - البلوغ المبكر الكاذب ذو المنشأ الورمي:

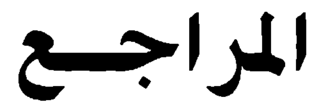
- تفرز حوالي **80%** من أورام قشر الكظر لدى الأطفال الأندروجين لوحده أو بالاشتراك مع **GC**. يمثل ازدياد سرعة النمو الهيكلي وعلامات الاسترجال (شعرانية عانية، شعرانية إبطية، فرط شعرانية، جلد دهني، حب الشباب) الأعراض الرئيسية التي تكشف فرط الأندروجين لدى كلا الجنسين.

- توجد أحياناً براهين سريرية وأخرى متعلقة بالنمو تؤيد المنشأ الورمي: سرعة كبيرة جداً للنمو، زيادة كبيرة في حجم البظر clitoris والقضيب، تقدم واضح جداً في العمر العظمي يتخطى العمر الطولي. تؤخذ هذه المعطيات بعين الاعتبار، ويقوم علم البيولوجيا وتقنيات التصوير بوضع العناصر النهائية لتوجيه التشخيص. يقدم الجدول 10-1 العلامات الهرمونية وتأثيراها على النمو والنضج العظمي والتطور في أمراض قشر الكظر المختلفة التي تؤدي إلى البلوغ المبكر الكاذب وفرط الأندروجين.

	Clinique			**Biologie**				
	VC	**AO**	**Virilisation**	**17-OH-P**	**Testo.**	**Δ4**	**SDHA**	**S**
Formes tardives d'HCS								
Déficit en 21-OH	↗↗	↗↗	+	↗↗↗	↗	↗↗	↗	N
Déficit en 11-OH	↗↗	↗↗	+	↗	↗	↗↗	↗	↗↗↗
Déficit en 3βol (filles)	N ou ↗	N ou ↗	Pilosité pubienne	↗	↗	↗↗	↗↗↗	N
Prémature pubarche	N	N	Pilosité pubienne	N	N	N	↗↗	N
Corticosurrénalome	↗↗↗	↗↗↗	+++	N ou ↗	↗↗	↗	↗↗↗	N

VC : vitesse de croissance ; AO : âge osseux ; 17-OH-P : 17-OH-progestérone ; Testo. : testostérone ; Δ4 : Δ4-androstènedione ; SDHA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; S : 11-désoxycortisol ; 21-OH : 21-hydroxylase ; 11-OH : 11β-hydroxylase ; 3βol : 3βol-déshydrogénase ; N : normal.

جدول 10-1: التشخيص التفريقي لبلوغ مبكر كاذب ذو منشأ كظري



المراجــع

1. Adan L, Souberbielle]C, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys.] Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 478-82.
2. Apter D, Biltzow TL, Laughlin GA, Yen sse. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins.] Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 940-9.
3. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use of Greulich-pyle hand standards.] Pediatr 1952 ; 40 : 432-41.
4. Biro FM, Lucky A W, Huster GA, Morrison]A. Pubertal staging in boys.] Pediatr 1995 ; 127 : 100-2.
5. Bourguignon]P. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. Endocr Rev 1988 ; 9 : 467-88.
6. Brauner R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle]C, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma insulin-like growth factor I. Horm Res 1991 ; 36 : 116-20.
7. Brauner R. Croissance pubertaire. Facteurs endocriniens. Ann Pediatr 1995 ; 42 : 424-9. Cara]F, Rosenfield RL, Furlanetto RW. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. A]DC 1987; 141 : 562-4.
8. Cutler GB, Cassorla FG, Ross]L, Pescovitz OH, Barnes KM, Comite F *et at.* Pubertal growth: physiology and pathophysiology. Recent Prog Horm Res 1986 ; 42 : 443-70.
9. Eakman GD, Dallas]S, Ponder SW, Keenan BS. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion.] Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1217-23.
10. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford Univ Press; 1959.
11.]akacki RI, Kelch RP, Sauder SE, Lloyd]S, Hopwood N], Marshall]e. Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children.] Clin Endocrinol Metab 1982 ; 55 : 453-8
12. Karasik A, Pariente C, Kauschansky A. Insulin-like growth factor-I and IGF binding protein-3 remain high after GnRH analogue therapy in girls with central precocious puberty. Clin Endocrinol (OxD 1996; 45 : 7-12.
13. Kerrigan]R, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. Endocr Rev 1992 ; 13 : 281-98.
14. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 1980 ; 36 : 53-88.
15. Marshall WA, Tanner]M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969 ; 44 : 291-303.
16. Marshall WA, Tanner]M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970 ; 45 : 13-23.
17. Martha PM, Rogol AD, Veldhuis]D, Kerrigan]R, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys.] Clin Endocrinol Metab 1989 ; 69 : 563-70.
18. Merimee T], Russel B, Quinn S, Riley W. Hormone and receptor studies: relationship to linear growth in childhood and puberty.] Clin Endocrinol Metab 1991 ; 73 : 1031-7.
19. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys.] Clin Endocrinol Metab 1990 ; 71 : 1251-8.
20. Ross]L, Cassorla FG, Skerda MC, Valk 1M, Loriaux DL, Cutler GB]r. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. N Engl] Med 1983 ; 309 : 1104-6.

21. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni e. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels.] Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 272-8.
22. Sempe A, Pedron G, Roy-Pernot MP. Auxologie, methode et sequences. Paris: Laboratoires Theraplix ; 1979.
23. Sizonenko PC, Paunier 1. Hormonal changes in puberty III : correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche.] Clin Endocrinol Metab 1975 ; 41 : 894-904
24. Smith EP, Boyd], Franck GR, Takabashi H, Cohen RM, Specker B *et at.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. N Engl] Med 1994 ; 331 : *1056-61.*
25. Tanner]M, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt *of* boys and girls *of* the Harpenden growth study. Ann Hum Bioi 1976 ; 3 : *109-26*
26. Ahirna RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in nonnal female mice. J Clin Invest 1997 ; 99 : 391-5.
27. Andre C, Le Bihan B, Kalifa G. Echographie pelvienne de l'enfant. Feuil Rad 1984; 24 : 137-245.
28. Andre C, Kalifa G. Echographie pelvienne de l'enfant. *In:* Ardaens Y, Guerin B, Coquel P, ed. Echographie en pratique gynecologique. Paris: Masson; 1995 : 57-78.
29. Apter D, Biitzow TL, Laughlin GA, Yen sse. Gonadotropin-releasing honnone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 940-9.
30. Azziz R, Zacur HA. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenemia : screening and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1989 ; 69 : 577-8.
31. Azziz R, Dewailly D, Overbach D. Non classic adrenal hyperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 810-5.
32. Azziz R. The clinical spectrum of congenital adrenal hyperplasia in adolescence and adulthood. *In* : Stanhope R, ed. Adolescent endocrinology (Serono symposia). Bristol: Bioscientifica ; 1998 : 79-84.
33. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez ML, Fawe L, Franchimont P. Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. Honn Res 1992; 38 Suppl 1: 97-105.
34. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty: sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D aspartate receptors. J Clin Invest 1992 ; 90 : 1736-44.
35. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez-Gonzalez M, Franchimont P. The hypothalamic mechanism of the onset of puberty. *In:* Savage MO, Bourguignon JP, Grossman AB, eds. Frontiers in paediatric neuroendocrinology. Blackwell Scientific Publications 1993 ;1-8.
36. Bouvattier C, Tato L, Carel JC, Bougneres PF, Chaussain J1. Les tumeurs testiculaires a cellules de Leydig de l'enfant. A propos de trois observations. *In:* Chaussain JL, Roger M, Bougneres PF, Carel JC, ed. Pathologie gonadique et pubertaire. Paris: PubliFusion; 1997 : 183-92.
37. Brauner R, Hauschild MC, Pariente D, Thibaud E, Rappaport R. Place de l'echographie dans le diagnostic, les indications therapeutiques et la surveillance des pubertes precoces centrales. Arch Fr Pediatr 1986 ; 43 : 601-6.
38. Brauner R, Limal JM, Rappaport R. Puberte nonnale et pathologique. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Pediatrie, 4107-B-10-7. 1987 : 14 p.
39. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zandeifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 415-20.
40. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsch PC, Brook CGD. Ovaries in sexual precocity. Clin Endocrinol (OxD 1995 ; 42 : 135-40.
41. Bronson FH. Food-restricted prepubertal female rats: rapid recovery of luteinizing honnone pulsing with excess food and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing honnone. Endocrinology 1986 ; 118 : 2483-7.
42. Bruce J, Gough De. Long tenn follow up of children with testicular tumours: surgical issues. Br J Urol 1991 ; 67 : 429-33.

43. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg Jet at. Final height after long-tenn treatment with triptorelin slowrelease for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. J Clin Endocrinol Metab 1999 [sous presse].
44. Chaussain JL, Savage MO, Nahoul K, Brijawi A, Canlorbe P, Job Je. Hypothalamopituitary-gonadal maturation in male central precocious puberty. Clin Endocrinol (OxD 1978 ; 8 : 437-44.
45. Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P ,Job Je. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. J Pediatr 1980; 97 : 607-9.
46. Chaussain JL, Bost M, Roger M. Taille definitive des pubertes precoces. Arch Pediatr 1994; 1 : 368-70.
47. Chehab F, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in nonnal female mice treated with leptin. Science 1997 ; 275 : 88-90.
48. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D *et at.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998 ; 392 : 398-401
49. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, Hench KD, Shawker T, Dwyer A *et at.* Treatment of precocious puberty in the McCuneAlbright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. N Engl] Med 1986 ; 315 : 1115-9.
50. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long term testolactone therapy for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 77 : 647-51.
51. Feuillan PP, Jones J, Ross J1. Growth hormone hypersecretion in a girl with McCune-Albright syndrome: comparison with controls and response to a dose of long-acting somatostatin analog. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 1357-60.
52. Forest MG. Pituitary gonadotropin and sex steroid secretion during the first two years of life. *In:* Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. Control of the onset of puberty. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 451-78.
53. Forest MG, Ducharme JR. Gonadotropic and gonadal hormones. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 100-20.
54. Foster DL, Ebling FJP, Micka AF, Vannerson LA, Bucholtz DC, Wood RI *et at.* Metabolic interfaces between growth and reproduction. I. Nutritional modulation of gonadotropin, prolactin, and growth hormone secretion in the growth-limited female
55. lamb. Endocrinology 1989 ; 125 : 342-50.
56. Fragoso MC, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MC, Marcondes JA, Araujo LM *et at.* Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2074-8.
57. Fran_ois I, de Zegher F. Adrenarche and foe
58. tal growth. Pediatr Res 1997 ; 41 : 440-2.
59. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkawitz SS, Soberman N, Leonidas Jc. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. J Pediatr 1993 ; 122 : 246-9.
60. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. Science 1970 ; 169 : 397-9.
61. Garibaldi LR, Aceto T, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. Acta Endocrinol 1993 ; 128 : 345-50.
62. Germak JA, Knobil E. Control of puberty in the rhesus monkey. *In:* Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. Control of the onset of pube.ty. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 69-81.
63. Gromoll J, Partsch C], Simoni M, Nordhoff V, Sippel WG, Nieschlag E *et at.* Amutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 476-80.
64. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. *In* : Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998 : 1509-625.
65. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr 1995 ; 154 : 182-6.
66. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony C], Bhapkar MY, Koch CG et at. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in Office Settings Network. Pediatrics 1997 ; 99 : 505-12.

67. Holland FJ, Fishman L, Bailey JD, Fazekas AT A. Ketokonazole in the management of precocious puberty non responsive to LHRH analog therapy. N Engl J Med 1985 ; 312 : 1023-8.
68. Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA *et at.* Natural history of premature pubarche: an auxological study. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 254-7.
69. Ibanez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M *et at.* Postpubertal outcome in girls diagnosed with premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 1599-603.
70. Ibanez L, Potau N. Long-term sequelae of premature adrenarche and pubarche. *In* : Stanhope R, ed. Adolescent endocrinology (Serono symposia). Bristol: Bioscientifica ; 1998 : 85-92.
71. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced foetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 3558-62.
72. Job JC, Chaussain JL, Garnier PE. The use of luteinizing hormone-releasing hormone in pediatric patients. Horm Res 1977; 8:171-87.
73. Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. *In* : Grumbach MM, Sizo nenko PC, Aubert M1. Control of the onset of puberty. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 620-68.
74. Kleter GB, Kelch RP. Clinical review. Effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 331-4.
75. Koobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 1980 ; 36 : 53-88.
76. Kremer H, Mariman E, Otten BJ, Moll GW Jr, Stoelinga GB, Wit JM *et at.* Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. Hum Mol Genet 1993 ; 2 : 1779-83.
77. Kuttenn F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C *et at.* Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med 1985 ; 313 : 224-31.
78. Lahlou N, Roger M. Les analogues des peptides hypothalamiques. Mode d'action et indications therapeutiques. *In:* Chaussain JL, Roger M. Actualites en endocrinologie pediatrique: hypothalamus et hypophyse. Paris: SEPE ; 1992 : 35-61.
79. Laue L, Chan WY, Hsueh AJW, Kudo M, Hsu SY, Wu SM *et at.* Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 1906-10.
80. Laue L,Kenigsberg D,Pescovitz OH,Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL *et at.* The treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. N Eng J Med 1989 ; 320 : 496-502.
81. Limal JM. Syndromes paraneoplasiques endocriniens. *In* : Chaussain JL, Roger M, Bougneres P, Carel]c. Actualites en endocrinologie pediatrique : tumeurs et glandes endocrines. Paris: Publi-Fusion ; 1998 : 41-60.
82. Lipton A, Demers LM, Harvey HA, Kambic KB, Grossberg H, Brady C *et at.* Letrozole (CGS20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. Cancer 1995 ; 75 : 2132-8.
83. Lumbroso S, Caubel C, Raingeard I, Sultan C. Activating Gsa mutations: analysis of 43 DNAs from patients presenting with signs of McCune-Albright syndrome. A collaborative study. Horm Res 1998 ; 50 Suppl3 : 21. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A *et at.* Leptin is inversely related to age at menarche in human females. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3239-45.
84. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 1066-70.
85. Marui S, Latronico AC, Arnhold 1], Castro M, Elias LL, Moreira AC *et at.* Mutations in the type II 3_-hydroxysteroid dehydrogenase gene in girls with premature pubarche [abstract]. *In* : The 80th Annual Meeting of the Endocrine Society ; June 24-27. New Orleans : The Endocrine Society Press; 1998.
86. Mathivon L, Carel JC, Coutant R, Derome P, Adamsbaum C, Bougneres P *et at.* Maladie de Cushing chez l'enfant. Resultats therapeutiques. Arch Pediatr 1997 ; 4 : 521-8.

87. Mendonca BB,Russel AJ,VasconcelosLeite M, Arnhold JJ, Bloise W, Wajchenberg BL *et at.* Mutation in 3_-hydroxysteroid dehydrogenase type II associated with pseudohermaphroditism in males and premature pubarche or cryptic expression in females. J Mol Endocrinoll994 ; 12 : 119-22.
88. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ *et at.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997 ; 387 : 903-7.
89. Morel Y, La Selve H, Chatelain P, Perez J, Varenne JP, de Peretti E *et at.* Interet du dosage des gonadotrophines urinaires en endocrinologie pediatrique. Arch Fr Pediatr 1985 ; 42 : 579-85.
90. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretary dynamics during puberty in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71 : 1251-8.
91. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2260-5.
92. Palmert MR, Radovick S, Boepple P A. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 1091-6.
93. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. J Pediatr 1995 ; 126 : 11-4.
94. Paul DL, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan S1. Long term effect of gonadotropinreleasing hormone agonist therapy in children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 546-51.
95. Pescovitz OH,Hench KD,Barnes KM,Loriaux DL, Cutler GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 67 : 474-9.
96. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow-up of growth and steroids in premature adrenarche. Eur J Pediatr 1995 ; 154 : 346-52.
97. Pienkowski C, Lumbroso S, Bieth E,
98. Sultan C, Rochiccioli P, Tauber M. Recurrent ovarian cyst and mutation of the Gs alpha gel1e in ovarian cyst fluid cells: what is link with McCune-Albright syndrome? Acta Paediatr 1997 ; 86 : 1019-21.
99. Pomarede R,Czernichow P, Finidori J,
100. Pfister A, Roger M, Kalifa G *et at.* Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients. J Pediatr 1982 ; 101 : 374-8.
101. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. Acta Paediatr 1991 ; 80 : 852-8.
102. Proos LA, Karlberg J, Hofvander Y,
103. Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of indian girls adopted in Sweden. II. Catch-up growth and final height. Indian J Pediatr 1991 ; 58 : 105-14.
104. Proos LA. Anthropometry in adolescence: secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. Horm Res 1993; 39 Suppl 3 : 18-24.
105. Reiter EO, Fuldauer VG, Root AW. Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. J Pediatr 1977 ; 90 : 766-70.
106. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCuneAlbright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. Medicine (Baltimore) 1996 ; 75: 171-84.
107. Roger M, Chaussain JL, Blacker C, Feinstein MC. Les tumeurs de l'enfant secretant de la choriogonadotropine. Ann Med Interne (Paris) 1984 ; 135 : 381-4.
108. Roger M, Lahlou N, Couzinet B, ChaussainJL, Bouchard P, Schaison G. Quantitative aspects of Gn-RH analogue action on gonadotropin secretion. *In:* Bouchard P, Haour F, Franchimont P, Schatz B, eds. Paris: Elsevier; 1990 : 129-43
109. Roger M, Lahlou N, Chaussain J1. Le test it la LHRH en pediatrie. *In:* Chaussain JL, Roger M, ed. Actualites en endocrinologie pediatrique : hypothalamus et hypophyse. Paris: SEPE ; 1992 : 105-21.

110. Root A, Steinberger E, Smith K, Steinberger A, Russ D, Somers L *et at.* Isosexual pseudoprecocity in a 6 years old boy with a testicular interstitial cell adenoma. J Pediatr 1972 ; 80 : 264-8.
111. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. *In:* Kaplan SA, ed. Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1990 : 259-323.
112. Rosenthal SM, Egli CA, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B. Gonadotropin-independent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis. J Pediatr 1985 ; 106 : 33-40.
113. Sakkal-Alkaddour H, Zhang L, Yang X, Chang YT, Kappy M, Slover RS *et at.* Studies of 3_-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated i15-steroids levels. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3961-5.
114. Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ. Testicular Leydig cells hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 1981 ; 52 : 271-8.
115. Scully R, Mark E, McNeel Y. Case records of the Massachussetts General Hospital. N Engl
116. J Med 1993 ; 328 : 496-502.
117. Shenker A, Laue L, Kogusi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. Nature 1993 ; 365 : 652-4.
118. Sizonenko pc. Precocious puberty. *In:* Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 387-403.
119. Solish SB, Goldsmith MA, Voutilainen R, Miller WL. Molecular characterization of a Leydig cell tumor presenting as congenital hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1989 ; 69 : 1148-52.
120. Stanhope R, Adams J, Brook CGD. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. Acta Paediatr 1985 ; 74 : 454-5.
121. Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CGD. Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr 1986 ; 145 : 190-4.
122. Stanhope R, Brook CGD. Premature thelarche variant: a new condition of sexual maturation? Acta Endocrinol1990 ; 123 : 481-6
123. Taviere V, Roussel B, Lallemand D. Techniques d'exploration radiologique. *In* : Salomon Y, Thibaud E, Rappaport R, ed. Gynecologie medico-chirurgicale de l'enfant et de l'adolescente. Paris: Doin ; 1992 : 77-93.
124. Toublanc]E, Landier F, Andre C. Le developpement isole des seins avant la puberte. Gynecologie 1987 ; 38 : 146-7.
125. Toublanc]E. Les variantes du developpement pubertaire normal. *In* : Chaussain]L, Roger M, Bougneres P, Carel]C, ed. Actualites en endocrinologie pediatrique : pathologie gonadique et pubertaire. Paris: PubliFusion; 1997 : 249-60.
126. van Winter]T, Noller KL, Zimmerman D, Melton L]. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 19401984.] Pediatr 1990 ; 116 : 278-80.
127. Virdis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M *et at.* Precocious puberty in girls adopted from developing countries. Arch Dis Child 1998 ; 78 : 152-4.
128. Weinstein ME, Shenker A, Gedman PV, Merino M], Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl] Med 1991 ; 325 : 1688-95.
129. Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellman 1. The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological Rhythms in man. Recent Prog Horm Res 1975 ; 31 : 399-441.
130. Wierman ME, Rivier]E, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependant regu lation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. Endocrinology 1989 ; 124 : 272-8.
131. Wildt L, Marshall GR, Knobil E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. Science 1980 ; 207 : 1373-5.
132. Williamson EA,]ohnson S], Foster S, KendallTaylor P, Harris PE. G protein gene mutations in patients with multiple endocrinopathies.] Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 1702-5.
133. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. N Engl] Med 1982 ; 306 : 1033-5.

134. Yano K, Hidaka A, Saji M, Polymeropoulos MH, Okuno A, Kohn LD *et at.* A sporadic case of male-limited precocious puberty has the same constitutively activating point mutation in luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene as familial cases.] Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1818-23.
135. Yoshimoto M, Nakayama M,Baba T,Uehara Y, Niikawa N, Ito M *et al.* A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. Acta Paediatr 1991 ; 80 : 984-7.
136. Zachmann M,Sobradillo B,Frank M,Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, RocheWainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions.] Pediatr 1978 ; 93 : 749-55
137. Aittomaki K, Diegez Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J *et at.* Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995 ; 82 : 95968.
138. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta 0 *et at.* Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3722-6.
139. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 43 : 105-10.
140. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso *Set at.* Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. Clin Endocrinol (Ox£) 1993 ; 39 : 35-43.
141. [Conte FA, Grumbach MM, Ito V, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of pseudohermaphroditism hypergonadotropic hypogonadism and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 1287-92.
142. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB,Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth andpuberty. EurJPediatrl991 ; 150 :708-12.
143. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. Arch Dis Child 1990; 65 : 1109-12.
144. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G *et at.* Mutations in the GnRH receptor: a novel cause of hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1597-602.
145. Hardelin JP, Levilliers J, Young J, Pholsena M, Legouis R, Kirk J *et at.* Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 827-37.
146. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev 1997 ; 18 : 107-34.
147. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 11673-7.
148. Kremer H, Kraaij R, Toledo SP, Post M, Fridman JB, Hayashida CY *et at.* Male pseudohermatoprodism due to a homozygous misense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. Nat Genet 1995 ; 9 : 160-4.
149. Kulin HE, Bwibo N, Mutie D, Santner SJ. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. Am J Dis Child 1974 ; 127 : 48-55.
150. Kulin HE. Delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3460-4.
151. Latronico AC, Anasti J, Arnhold I]P, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W *et at.* Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of
152. the luteinizing hormone receptor gene. N Engl J Med 1996 ; 334 : 507-12.
153. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KY, van Lingen BL *et at.* Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations of the follicle stimulating hormone _-subunit gene. N EnglJ Med 1997 ; 337 : 607-11.
154. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML *et at.* Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with non palpable gonads. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1480-6.
155. Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P *et at.* Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science 1995 ; 267 : 1828-31.

156. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G *et at.* Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the _-subunit of follicle-stimulating hormone. Nat Genet 1993 ; 5 : 83-6.
157. Parker KL, Schimmer BP. The roles of the nuclear receptor steroidogenic factor 1 in endocrine differentiation and development. Trends Endocrinol Metab 1996 ; 7 : 203-7.
158. Prader A. Delayed adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1975 ; 4 : 143-5.
159. Saenger P. Turner's syndrome. N Engl] Med 1996 ; 335 : 1749-54.
160. Soules MR, Merrigiola MC,Steiner RA,Clifton DK, Toivola B, Bremner WJ. Short term fasting in normal women: absence of effects on gonadotropin secretion on the menstrual cycle. ClinEndocrinol (Ox£) 1994; 40: 725-31.
161. Thodou E, Asa SL,Kontogeorgos G,Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar. Lymphocytic hypophysitis : clinicopathological findings. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 2302-11.
162. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY *et at.* An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46 XX female. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3850-4.
163. Warren MP. Amenorrhea in endurance runners. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75 : 1393-7.
164. Warren MP. Effects of undernutrition on reproductive function in the human. Endocr Rev 1983 ; 4 : 363-77.
165. Weiss J, Alexrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson J1. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the _-subunit of luteinizing hormone. N EnglJ Med 1992 ; 326 : 179-83.
166. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17ahydroxylase/17, 20-Lyase deficiency: fromclinical investigation to molecular definition. Endocr Rev 1991 ; 12 : 91-108.
167. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 353-8.
168. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 478-82.
169. Albertsson-Wikland K, Price DA. Pubertal development in children treated with growth hormone. *In:* KIGS, ed. Biannual report 1993, nO 10. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS ; 1993 : 19-26.
170. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Methods of evaluating spontaneous growth hormone secretion. *In:* Ranke MB, ed. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Mannheim: JJ Verlag Pub; 1992 : 76-101.
171. Albertsson-Wikland K. Demographic information. *In* : KIGS, ed. Biannual report 1994, nO 11. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS; 1994: 3-14.
172. Blizzard RM, Thompson RG, Baghdassarian D, Kowarski A, Migeon CJ, Rodriguez A. The interrelationship of steroids, growth hormone and other hormones on pubertal growth. *In:* Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, eds. The control of the onset of the puberty. New York: John Wiley & Son; 1974 : 342.
173. Blum WF. Insulin-like growth factors and theirbinding proteins. *In:* Ranke MB, ed. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Mannheim : JJ V erlag Pub; 1992 : 102-18.
174. Bougneres PF. Deficits en hormone de croissance: vue generale. Medecine/therapeutique 1996 ; 2 Suppl 2 : 66-84.
175. Brauner R, Adan L, Souberbielle Jc. Deficit idiopathique en hormone de croissance: marqueurs du diagnostic. Medecine/sciences 1994 ; 10 : 696-700.
176. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M *et at.* Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 1284-9.
177. Cassorla F, Mericq V, Eggers M, Avila A, Garcia C, Fuentes A *et at.* Effects of luteinizing hormone-releasing hormone analoginduced pubertal delay in growth hormone (GH)-deficient children treated with GH : preliminary results. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3989-92.
178. Cemeroglu AP,Barkan AL,Kletter GB,Beitins IZ, Foster CM. Changes in serum immunoreactive and bioactive growth hormone concentrations in boys with advancing puberty and in response to a 20-hour estradiol infusion. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 2166-71.

179. Clark P A, Rogol AD. Growth hormones and sex steroid interactions at puberty. Endocrinol Metab Clin North Am 1996 ; 25 : 665-81. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1152-5.
180. Gourmelen M, Pham-Huu-Trung NT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. Pediatr Res 1979 ; 13 : 221-4.
181. Laron Z, Zarel R, Pertzelan A. Puberty in Laron type dwarfism. Eur J Pecliatr 1980 ; 134 : 79-83. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A *et at.* Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1244-7.
182. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 537-41.
183. Martha PM Jr, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolu tion analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 336-44.
184. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens.J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 3689-98. Nicolino M, Chatelain P. Complications endocriniennes des tumeurs cerebrales de l'enfant. Pediatrie 1991 ; 46 : 109-19.
185. Penny R, Blizzard RM. The possible influence of puberty on the release of growth hormone in 3 males with apparent growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1972 ; 34 : 82-4.
186. Preece MA. Making a rational diagnosis of growth-hormone deficiency. J Pediatr 1997 ; 131 : S61-4.
187. Ranke MB, Lindberg A. Pubertal growth in patients with idiopathic growth hormone deficiency. *In* : KIGS, ed. Biannual report 1993, n° 10. KIGS International Board, Kabi Pharmacia Peptides Hormones. Stockholm: KIGS ; 1993 : 27-36.
188. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL *et at.* Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 1532-40.
189. Rosenfeld RG. Evaluation of growth and maturation in adolescence. Pediatr Rev 1982 ; 4 : 175-83.
190. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 272-8.
191. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B *et at.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. N Engl] Med 1994 ; 331 : 1056-61.
192. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C,Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 352-6.
193. Weill J, Syuckens C, Ponte C. L'insuffisance somatotrope transitoire. Etude retrospective. Pediatrie 1990 ; 45 : 327-32.
194. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height.] Pediatr 1995 ; 126 : 955-8.
195. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996 : 58-63.
196. Bonjour]P, Theintz G, Law F, Slosman D, Rissoli R. Peak bone mass. Osteoporos Int 1994 ; 4 Suppl1 : 7-13.
197. Carel]C, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg] *et at.* The french triptorelin study group. Final height after slowrelease triptorelin treatment for precocious puberty: implications for the age at discontinatiun of treatment.] Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84(6) : 1973-8.
198. Federman DD. Life without estrogen. N Engl] Med 1994 ; 331 : 1088-9.

199. Frank GR. The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. Acta Paediatr 1995 ; 84 Supp16 : 627-30.
200. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height.] Pediatr 1995 ; 126 : 955-8.
201. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996 : 58-63.
202. Bonjour]P, Theintz G, Law F, Slosman D, Rissoli R. Peak bone mass. Osteoporos Int 1994; 4 Suppl1 : 7-13.
203. Carel]C, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg] *et at.* The french triptorelin study group. Final height after slowrelease triptorelin treatment for precocious puberty: implications for the age at discontination of treatment.] Clin Endocrinol Metab1999 ; 84(6) : 1973-8.
204. Federman DD. Life without estrogen; N Engl] Med 1994 ; 331 : 1088-9.
205. Frank GR. The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralization of the skeleton. Acta Paediatr 1995 ; 84 Suppl 6 : 627-30.
206. Frisch H, Riedl S, Waldhor T. Computedaided estimation of skeletal age and comparison with bone age evaluations by the method of Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse. Pediatr Radiol1996 ; 26 : 226-31.
207. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
208. Gross GW, Boone]M, Bishop DM. Pediatric skeletal age: determination with neural networks. Radiology 1995 ; 195 : 689-95.
209. Ilich]Z, Hangartner TN, Skugor M, Roche AP, Goel PK, Matkovic V. Skeletal age as a determinant of bone mass in preadolescent females. Skeletal Radiol1996 ; 25 Suppl5 : 431-9. McGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach MM, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. Horm Res 1998 ; 49 Suppl 1 : 2-8.
210. Ilich]Z, Hangartner TN, Skugor M, Roche AF, Goel PK, Matkovic V. Skeletal age as a determinant of bone mass in preadolescent females. Skeletal Radiol1996 ; 25 Suppl 5 : 431-9.
211. McGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach MM, Smith EP. Pediatric endocrinology update: an overview. The essentialroles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. Horm Res 1998 ; 49 Suppl 1 : 2-8.
212. Smith EP, Boyd], Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B *et at.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in a man. N Engl] Med 1994 ; 331 : 1056-61.
213. Zanchetta]R, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2-20 years old population. Bone 1995 ; 14 : 3S-399S.
214. Amizuka N, Warshawsky H, Henderson]E, Goltzman D, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related peptide depleted mice show abnormal epiphyseal cartilage development and altered endochondral bone formation.] Cell Biol 1994 ; 126 : 1611-23.
215. Amling M, Neff L, Tanaka S, Inoue D, Kuida K, Weir E *et at.* Bcl2lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signalling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development.] Cell Biol 1997 ; 136 : 205-13.
216. Barnard R,Haynes KM,Werther GA,Waters MJ. The ontogeny of growth hormone receptors in the rabbit tibia. Endocrinology 1988 ; 122 : 2562-9.
217. Blanchard 0, Tsagris L, Rappaport R, DuvalBeaupere G, Corvol MT. Age-dependent responsiveness of rabbit and human cartilage cells to sex steroids in vitro.] Steroid Biochem Mol Biol 1991 ; 40 : 711-6.
218. Brauner R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle]C, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma IGF-I. Horm Res 1991 ; 36 : 116-20.
219. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard 0, Rappaport R. Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. Endocrinology 1987 ; 120 : 1422-9.

220. Corvol MT, Blanchard 0, Tsagris 1. Bone and cartilage responsiveness to sex steroids.] Steroid Biochem Mol BioI 1992 ; 43 : 415-8. Dayani N, Corvol MT, Robel P, Eychenne B, Moncharmont B, Tsagris L *et al.* Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes : influence of age.] Steroid Biochern Mol BioI 1988 ; 31 : 351-6.
221. Demarquay D, Dumontier MF, Tsagris L, Bourguignon], Hintz RL, Corvol MT. Stimulation by GH of IGF-I proforms synthesized by rabbit chondrocytes cultured with bFGF in serum-free medium. Exp Cell Res 1992 ; 202 : 412-22.
222. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. Cell 1994 ; 84 : 911- 21.
223. Edmonson SR,Werther GA,Russel A,LeRoith D, Roberts CT, Beck F. Localization of growth hormone receptor binding protein mRNA during rat foetal development: relationship to IGF-I mRNA. Endocrinology 1995 ; 136 : 4602-9.
224. Eyre DR, Wu]], Niyibizi C. The collagens of bone and cartilage: molecular diversity and supramolecular assembly. *In:* Chen DV, Glorieux FH, Martin T], eds. Calcium regulation and bone metabolism. Amsterdam: Elsevier; 1990 : 188-94.
225. Farnum CE, Wilsman NJ. Condensation of hypertrophic chondrocytes at the chondro-osseous junction of growth plate cartilage in yucatan swine: relationship to long bone growth. Am] Anat 1999 ; 186 : 346-58.
226. Fisher LW, Termine]D, Young MF. Deduced protein sequences of bone small proteoglycan I (biglycan) shows homology with proteoglycan II (decorin) and with several nonconnective tissue proteins on a variety of species.] BioI Chern 1989 ; 264 : 4571-6.
227. Frantz AG, Rabkin MT. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. J Clin Endocr Metab 1965 ; 25 : 1470-80.
228. Hunziker EB, Hermann W, Schenk RK. Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats. J Physiol1989 ; 414 : 55-71.
229. Isaksson O. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. Science 1982 ; 216 : 1237-9.
230. Jingushi S, Scully SP, Joyce ME, Sugioka Y, Bolander ME. Transforming growth factor _ and Kato Y, Iwamoto M. Fibroblast growth factor is an inhibitor of chondrocyte terminal differentiation. J Bioi Chem 1990 ; 265 : 5903-9.
231. Kirsch T, von der Mark K. Ca++ binding properties of type X collagen. FEBS Lett 1991 ; 294 : 149-52.
232. Kuiper GGJM, Carlsson BO, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson *Set al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors a and _. Endocrinology 1997; 138 : 863-70.
233. Kusec V, Virdi AS, Prince R, Triffit JT. Localization of estrogen receptor-a in human and rabbit skeletal tissues. J Clin Endocr Metab 1998 ; 83 : 2421-8.
234. Laron Z, Sarel R, Pertzelan A. Puberty in Laron type dwarfism. Eur J Pediatr 1980 ; 134 : 79-83.
235. Lewinson D, Silbermann H. Chondroclasts and endothelial cells collaborate in the process of cartilage Lewinson D, Bialik G, Hochberg Z. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the oestrogenic process in the mandibular condyle: recovery by growth hormone and thyroxine. Endocrinology 1994; 135: 1504-10.
236. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A *et al.* PTH!PTHrP receptor in early development and Indian-Hedgehogregulated bone growth. Science 1996 ; 273 : 663-6.
237. Luo G, D'Souza R, Hogue D, Karsenty G. The Matrix Gla Protein gene is a marker of chondrogenesis cell lineage during mouse development. J Bone Miner Res 1995 ; 10 : 325-34.
238. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR *et al.* Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997 ; 386 : 80-1.
239. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and physiological role of estrogens. J Clin Endocr Metab 1995 ; 80 : 3689-98.
240. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. Er_: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 1996 ; 392 : 49-53.
241. Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. J Cell Bioi 1991 ; 113 : 981-6.

242. Nazatsky E, Schwartz Z, Boyan BD, Soskolne W A, Ornoy A. Sex dependent effects of 17_-estradiol on chondrocyte differentiation in culture. J Cell Physiol1993 ; 154 : 359-67.
243. Onoe Y, Miyaura C, Ohta H, Nozawa S, Suda T. Expression of estrogen receptor in rat bone. Endocrinology 1997 ; 138 : 4509-12.
244. Paech K, Webb P, Kuiper G, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner P *et al.* Differential ligand activation of estrogen receptors ER-a and ER at APM1 sites. Science 1997; 277 : 1508-10.
245. Postel-Vinay MC,Corvol MT,Lang F,Guyda H, Posner B. Receptors for insulinlike growth factors in rabbit articular and growth plate chondrocytes in culture. Exp Cell Res 1983 ; 148 : 105-16.
246. Prader A. Hormonal regulation of growth and the adolescent growth spurt. *In* : Grumbach MM, Sizonenko P, Aubert M, eds. Control of the onset of puberty. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990 : 534-46.
247. Rosenberg LC, Buckwalter JA. Cartilage proteoglycans.*In:* Kuettner KE,Schleyerbach R, Hascall VC, eds. Cartilage biochemistry. New York: Raven Press; 1986 : 39-57.
248. Rosner IA, Manni A, Malemud q, Boja B, Moskowitz RW. Estradiol receptors in articular chondrocytes. Biochem Biophys Res Commun 1982 ; 4 : 1378-82.
249. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk 1M, Loriaux DL, Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. N Engl J Med 1983 ; 3 : 1104-6.
250. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogenreceptor gene in man. N England J Med 1994 ; 361 : 1056-61.
251. Somjen D, Weisman Y, Mor Z, Harell A, Kaye AM. Regulation of proliferation of rat cartilage and bone by sex steroid hormones. J Steroid Biochem Mol Bioi 1991 ; 40 : 717-23.
252. Takahashi Y, Corvol MT, Tsagris L, Carrascosa A, Bok S, Rappaport R. Testosterone metabolism in prepubertal rabbit cartilage. Mol Cell Endocrinol 1984 ; 35 : 15-24.
253. Upholt WE. The type II collagen gene. *In* : Olsen BR, Nimni ME, eds. Molecular biology: collagen. Vol 4. Boca Raton: CRC Press; 1989 : 31-49.
254. von Figura K, Hasilik A. Lysosomal enzymes and their receptors. Am Rev Biochem 1986 ; 55 : 167-93
255. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian-Hedgehog and PTHrP-related protein. Science 1996 ; 273 : 613-21.
256. Yamaguchi Y, Mann D, Ruoslahti E. Negative regulation of TGFb by the proteoglycan decorin. Nature 1990 ; 346 : 281-4.
257. Ahima RS, Dushay], Flier SN, Prabakaran D, Flier]S *et al.* Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice.] Clin Invest 1997; 99 : 391-5.
258. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E *et at.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 1996 ; 32 : 250-2.
259. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
260. Argente], Caballo N, Barrios V, Munoz MT, Pozo], Chowen]A *et al.* Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axes in patients with anorexia nervosa : effect of short and long term weight recuperation.] Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 2084-92.
261. Bailly D. Recherche epidemiologique, troubles du comportement alimentaire et conduites de dependance. Encephale 1993 ; 19 : 285-95.
262. Bailly D. Angoisse de separation chez I'enfant et I'adolescent. Etat des connaissances cliniques, therapeutiques, devenir 11 l'age adulte. Paris: Doin ; 1997.
263. Bailly D. Troubles du comportement alimentaire et adolescence. *In* : Flament M,]eammet P, ed. La boulimie : enjeux et perspectives. Paris: Masson (11 paraitre).Bailly D, Regnaut N, Danel T, Parquet P] *et al.* Troubles du comportement alimentaire : des liens etroits avec la toxicomanie et certaines formes d'alcoolisme. Ann Psychiatr 1991 ; 6 : 41-50.
264. Bailly D, Servant D, Dervaux A, Parquet P] *et al.* Troubles du comportement alimentaire : des liens etroits avec la depression. Cah Sexol Clin 1989 ; 15 : 42-9.
265. Balligand]L, Brichard]M, Brichard V, Desager]P, Lambert M. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa : loss of circadian rythm and unresponsivness to short-term feeding. Eur] Endocrinol1998 ; 138 : 415-20.

266. Baranowska B, Wasilewska H, Radzikowska M, Plonowski A, Roguski K *et al.* Neuropeptide Y, galanin and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. Metabolism 1997 ; 46 : 1384-9.
267. Besanr;:on G. Signification et pronostic de l'anorexie mentale. Rev Neuro-Psychiat Ouest1969 ; 25 : 3-21.
268. Beumont P]V, Chambers TL, Rouse L, Abraham SF *et at.* The diet composition knowledge of patients with anorexia nervosa.] Hum Nutr 1981 ; 35 : 265-73.
269. Bohus B, Kovacs GL, de Weid D. Oxytocin, vasopressin and memory: opposite effects on consolidation and retrial processes. Brain Res 1978 ; 157 : 414-7.
270. Bouvard MP, Bouchez], BaillyD, Villette]M, Ravadot A, Mouren-Simeoni MC *et at.* Beta-endorphin in anorexia nervosa. Biological bases for an addiction model and new pharmacotherapies. XIXth Collegium international neuro-psychopharmalogicum congress; 1994 ; Washington DC, USA.Abstract in Neuropsychopharmacology 1994 ; 10 : 80s.
271. Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H, Katz], Zumoff B, O'Connor] *et al.* Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. N Engl] Med 1977 ; 296 : 190-3.
272. Boyar RM, Katz]. Twenty-four hour gonadotropin secretory patterns in anorexia nervosa. *In* : Vigersky RA, ed. Anorexia nervosa. New York: Raven; 1977 : 177-87.
273. Brewerton TD,]imerson DC. Studies of serotonin function in anorexia nervosa. Psychiatry Res 1996 ; 62 : 31-42.
274. Britton DR, Koob GR, Rivier], Vale W. Intraventricular corticotropin releasing factor enhances behavioral effects of novelty. Life Sci 1982 ; 31 : 363-7.
275. Bruch H. L'enigme de l'anorexie. Paris: PUF ; 1979.
276. Brusset B. Psychopathologie de l'anorexie mentale. Paris: Dunod ; 1998.
277. Casanueva FF, Borras CG, Burgera B, Murnais C, Fernandez M, Devesa] *et al.* Steroids and neuroendocrine function in anorexia nervosa.] Steroid Biochem Mol Bioi1987 ; 27 : 635-40.
278. Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Vipeino R, Considine RV, Caro]F *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. Biochern Mol Med 1997 ; 60 : 116-20.
279. Casper RC, Chatterton RT]r, Davis]M. Alterations in serum cortisol and its binding characteristics in anorexia nervosa.] Clin Endocrinol Metab 1971 ; 49 : 406-11.
280. Chabrol H. L'anorexie et la boulimie de l'adolescente. Paris: PUF ; 1994.
281. Checkley SA, Grass IB, Thompson C, Corn T, Robinson P *et at.* The GH response to clonidine in endogenous depression. Psychol Med 1981 ; 16 : 773-7. .
282. Chehab FF, Lime ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous ob female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nat Genet 1996 ; 12 : 318-20.
283. Chiodera P, Volpi R, Caprelli L, Marches C, d'Amato L, de Ferri A *et at.* Effects of estrogen or insulin-induced hypoglycemia on plasma oxytocin levels in bulimia and anorexia nervosa. Metabolism 1991 ; 40 : 1226-30.
284. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick *AB,* Chrunyk *BA,* Surwit RS *et at.* Role of leptin in fat regulation. Nature 1996 ; 380 : 677.
285. Considine RV, Simma M, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996 ; 334 : 292-5.
286. Consoli S, Jeammet Ph. L'epidemiologie de l'anorexie mentale. Sem Hop Paris 1984 ; 30 : 2139-43.
287. Danziger V, Mukamel M, Zehari A, Dinari G, Mimouni M. Stunting of growth in anorexia nervosa during the prepubertal and pubertal period. Isr J Med Sci 1994 ; 30 : 581-4.
288. Demaret A. Ethologie et psychiatrie. Bruxelles : Pierre Mardagat ; 1979.
289. Demitrack MA, Kalogeras KT, Altemus M, Gold PW *et at.* Plasma and cerebrospinal fluid measure of arginine vasopressin secretion in patients with bulimia nervosa and in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 1277-83.
290. Demitrack MA, LesemMP, Listwack SJ, Brandt MA,Jimerson DC, Gold PW *et at.* CSF oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa : clinical and pathophysiologic considerations. Am J Psychiatry 1990 ; 147 : 882-6.
291. de Weid T. The influences of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides in the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. Neuropharmacology 1965 ; 4 : 157-67.

292. Dwyer S. Nutritional aspects of anorexia nervosa and bulimia. *In* : Emett SCD, ed. Theory and treatment of anorexia nervosa and bulimia. Biomedical, sociocultural and psychological perspectives. New York: Brunner Maze! Publ ; 1985 : 20-50.
293. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohber PF, Thuras P, Bowers CY *et at.* Leptin in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 791-5.
294. El Kholy M, Job JC, Chaussain J1. La croissance des adolescents anorexiques. Arch Pediatr 1986 ; 43 : 35-40.
295. Erikson]C, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivy to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. Nature 1996 ; 381 : 415-21.
296. Estour B, Pugeat M, Lang F, Lejeune H, Broutin E, PelletJ *et at.* Rapid escape of cortisol from suppression in response to IVdexamethasone in anorexia nervosa. Clin Endocrinol (Oxf) 1990 ; 33 : 45-52.
297. Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF *et al.* Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and in non specific eating disorders correlate with body mass index but are independent of respective disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46 : 289-93.
298. Fichter MM, Pirke KM, Holsboer F. Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental studies in healthy starving subjects. Psychiatry Res 1986 ; 17 : 61-72.
299. Flament M. Epidemiologie des troubles des conduites alimentaires. *In:* Rouillon F, Lepine JP, Terra JL, ed. Epidemologie psychiatrique. Paris: JP Goureou- IEEP ; 1995 : 211-30.
300. Freczka E, Davis KL. The opioid models in psychiatric research. *In* : Nemeroff CB, ed. Neuropeptides and psychiatric disorders. Washington DC: American Psychiatric Press; 1981 : 169-91.
301. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimal weight for height necessary for their maintenance or onset. Science 1974 ; 185 : 949-51.
302. Garcia-Rubi E, Vasquez-Aleman D, Mendez]p, Salinas]L, Garza-Flores J, Ponce-de-Leon S *et at.* The effects of opioid blockade and Gn RH administration upon luteinizing hormone secretion in patients with anorexia nervosa during the stages of weight loss and weight recovery. Clin Endocrinoll992 ; 37 : 520-8.
303. Garfinkel PE, Gamer DM. Anorexia
304. nervosa: a multidimensional perspective. New York: Brunner Mazel Publ ; 1982.
305. Garfinkel PE, Moldofsky H, Gamer DM. The stability of perceptual disturbances in anorexia nervosa. Psychol Med 1979 ; 9 : 703-8. Garner DM. Cognitive therapy for anorexia nervosa. *In:* Brownell KD, ForeytJP, eds. Handbook of eating disorders. Physiology, psychology and treatment of obesity, anorexia nervosa and bulimia. New York: Basic Books; 1986 : 301-27.
306. Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, Nicolosi M, Valetto MR, Avagnina S *et al.* Arginine but not pyridostigmine, a cholinesterase inhibitor, enhances the GH RH induced rise in patients with anorexia nervosa. Bioi Psychiatry 1994 ; 36 : 689-95.
307. Gianotti L, Arvat E, Valetto MR, Ramunni J, Di Vitto L, Maccagno B *et al.* Effects ofbeta-adrenergic agonists and antagonists on the growth hormone response to growth hormone releasing hormone in anorexia nervosa. Bioi Psychiatry 1998 ; 43 : 181-7.
308. Gillberg C, Rasta.\1. Gillberg Ie. Anorexia nervosa : physical healrh and neurodevelopment at 10 and 21 years. Dev Med Child Neuroll994 : 36 : 567-75.
309. Girard e. Hospitalisation et psychotherapie de l'anorexie mentale. Psychiatr Enfant 1978 ; 21 : +-19-560.
310. Girardin E. Gardsud-Chodet M, Dechaud H, Lejeune H. Carrier E, Tourniaire] *et at.* Glucocorticoid receptors in lymphocytes in anorexia nelyosa. Clin Endocrinol (Ox£) 1991 ; 35 : *_9-S-:1.*
311. Giusti .\1. Foppiani L, Ponzani P, Luttica CM, Fauyene .\fR Valenti S *et at.* Hexarelin is a stronger GH releasing peptide than GH RH in normal cycling women but not in anorexia neryosa.] Endocrinol Invest 1997 ; 20 : 25763.
312. Giusti M, Torre R, Traverso L, Cavagnaro P, Altanasio R, Giordano G *et at.* Endogenous opioid blockade and gonadotropin secretion : role of pulsatile luteinizing hormonereleasing hormone administration in anorexia nervosa and weight loss amenorrhea. Fertil Steril 1988 ; 49 : 797-801.

313. Gold PW, Chrousos G, Kellner e. Post R Roy A, Avgerinos PG *et at.* Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin releasing factor. Am] Psychiatry 1984 ; 141 : 619-27.
314. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PG, Nieman LK, Galluci WT, Kaye WH *et at.* Abnormal hypothalamic pituitary function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight corrected patients. N EnglJ Med 1986 ; 314 : 1335-42.
315. Gold PW, Kaye WH, Robertson GL, Eber M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. N EnglJ Med 1983 ; 308 : 1117-23.
316. Golden NH, Kreitzer P,]acobson MS, Chasalow F, Shebendach], Freedman SM *et at.* Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescent with anorexia nervosa.] Pediatr 1994 ; 125 : 655-60.
317. Grinspoon S, Kuhck MT, Askari H, Landt MI, Lee K, Anderson E *et at.* Serum leptin levels in women with anorexia nervosa.] Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3861-4.
318. Grossman A. Brain opiates and neuroendocrine function.] Clin Endocrinol Metab 1983 ; 12 : 725-31.
319. Gwirtsman HE, Kaye WH, George PT. Control of periphereal ACTH and cortisol levels in anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry 1989; 46 : 61-9.
320. Hebebrand], Van der Heyden], Devos R, Kopp W, Herpertz S, Remschmidt T *et at* Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. Lancet 1995 ; 346 : 1624-5. Herzog DB, Keller MB, Lavori PW. Outcome
321. in anorexia nervosa and bulimia nervosa. A review of the literature.] Nerv Ment Dis 1988 ; 176: 131-43.
322. Hill KK,Hill DB, McClain MP, Hum
323. phries LL, McClain CJ. Serum insulin-like growth factor-I concentrations in the recovery of patients with anorexia nervosa. Am Coli Nutr 1993 ; 12 : 475-8.
324. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB *et at.* The distal axes of groVv1:h hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. Metabolism 1992 ; 41 : 106-12.
325. Hoek HW. The incidence and prevalence of anorexia nervosa in primary care. Psychol Med 1991 : 21 : 455-60.
326. Hoffman L, Halmi K. Comorbidity and course of anorexia nervosa. psychiatr Clin North Am 1993 ; 2 : 129-44.
327. Holderness CC, Brooks-Gunn], Warren MP. Comorbidity of eating disorders and substance abuse. Review of the literature. Int] Eat Disord 1994 ; 16: 1-34.
328. Holland AS, Hall A, Murray R, Russel GFM, Crisp AH. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. Br] Psychiatry 1984 ; 145 : 414-9.
329. Holsboer F. The endocrinology of mental disease. *In:* Grossman A, ed. Clinical endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1998 : 1096-113.
330. Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N *et at.* The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin releasing hormone (CRH) and cerebro-spinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients.] Clin Endocrinol Metab 1986 ; 62 : 319-24.
331. Hsu LKG. Is there a disturbance in body image in anorexia nervosa ?] Nerv Ment Dis 1982 ; 170 : 305-7.
332. Isager T, Brinch M, Kreiner S, Tolstrup K *et at.* Death and relapse in anorexia nervosa : survival analysis of 151 cases.] psychiatr Res 1985 ; 19 : 515-21.
333.]eammet Ph, Corcos M, Agman G. Troubles des conduites alimentaires. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Psychiatrie, 350-A-1O. 1994 : 37 p.
334.]eammet Ph, Gorge A. Vne forme de therapie familiale : Ie groupe de parents. Psychiatr Enfant 1980 ; 23 : 587-635.
335. Kaptein EM, Grieb DA, Wheeler WS, Nico1Off]T *et at.* Thyroxine metabolism in thelow thyroxine state of critical non thyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1981 ; 53 : 764-71.
336. Katz JL, Boyar RM, Roffwarg H, Hellman L, Weiner H. LH RH responsiveness in anorexia nervosa : intactness despite prepubertal LH pattern. Psychosom Med 1977 ; 39 : 241-51.

337. Kaye WH, Berettini W, Gwirstsman H, Chretien M, Gold PW, George DT *et a/.* Reduced cerebrospinal fluid levels of proopiomelanocortin related peptides including endorphin in anorexia nervosa. Life Sci 1987; 41 : 2147-55.
338. Kaye WH. Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropinreleasing hormone in anorexia nervosa: relation to the state of nutrition, adrenal function and intensity of depression. J Clin Endocrinol Metab 1987 ; 64 : 203-8.
339. Kaye WH, Pickar D, Naber D, Ebert MH *et a/.* Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. Am J Psychiatry 1982 ; 139 : 643-5.
340. Kaye WH,Berettini W,Gwirtsman H,George DT *et a/.* Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 1990 ; 147 : 548-56.
341. Kiriike, Nishiwaki S, Nagata T, Kawakita Y. Gonadotropin response to LH RH in anorexia nervosa. Acta Psychiatr Scand 1988; 779: 420-6.
342. Kopp W, Blum WF, Ziegler A, Mathiak K, Lubert H, Herpertz S *et at.* Serum leptin and body weight in females with anorexia nervosa. Horm Metab Res 1998 ; 30 : 272-5.
343. Laxenaire M. Anorexie mentale et therapies de groupe. *In* : Venisse JL, Bailly D, ed. Addictions: quels soins? Paris: Masson; 1997: 216-25.
344. Leibowitz JF, Hor L. Endophinergic and alpha noradrenergic system in the paraventricular nucleus. Effects on eating behavior. Peptides 1982 ; 3 : 421-8.
345. Lesem MD, Berettini WH, Kaye W, Kaye WH, Jimerson DC *et at.* Measurement of CSF dynorphin A 1-8 immunoreactivity in anorexia nervosa and normal weight bulimia nervosa. Bioi Psychiatry 1991 ; 29 : 244 -52.
346. Lesem MD, Kaye WH, Bisseye G, Jimerson DC, Nemeroff CD *et a/.* Cerebrospinal fluid TRH in anorexia nervosa. Bioi Psychiatry 1994 ; 35 : 48-53.
347. Mantzoros C, Fliers JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC *et at.* Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa. Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 1845-51.
348. Marchi M, Cohen P. Early childhood eating behaviors and adolescent eating disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990 ; 29 : 112-7.
349. Marshall JC, Kelch RP. Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa : a model of human pubertal developmentJ Clin Endocrinol Metab 1979 ; 49 : 712-8.
350. Maugars Y, Prost A. L'osteoporose dans l'anorexie mentale. Presse Med 1994 ; 23 : 156-8.
351. Minuchin S, Rosman RL, Baker L. Psychosomatic families, anorexia nervosa in context Cambridge: Harvard University Press; 1978. Mitchell JE. Anorexia nervosa : medical and psychological aspects. *In:* Brownell KP, ForeytJP, eds. Handbook of eating disorders. Physiology, psychology and treatment of obesity, anorexia and bulimia. New York: Basic Books; 1986 : 247-65.
352. Moller-Madsen S, Nystrup J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. Acta Psychiatr Scand 1992 ; 86 : 197-200.
353. Nielsen S. Evaluation of growth in anorexia nervosa from serial measurements. J Psychiatr Res 1985 ; 19 : 227-30.
354. Nussbaum MP, Baird D, Sonnenblick M, Cowan K, Shenker IR. Short stature in anorexia nervosa. J Adolesc Health Care 1985 ; 6 : 453-5.
355. Nussbaum MP, Blethen SL, Chasalow FT,Jacobson MS, Shenken IR, Feldman J *et a/.* Blunted growth hormone responses to clonidine in adolescent girls with anorexia nervosa. Evidence for an early hypothalamic defect J Adolesc Health Care 1990 ; 11 : 145-8.
356. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. *In:*Wilson]D,Foster DW,Kronenberg HM,Larsen PR, Williams, eds. Textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998 : 517-664.
357. Parazzi M, Uby ED. An .autoaddiction « opioid model of chronic anorexia nervosa. Int J Eat Disord 1986 ; 5 : 191-210.
358. Patton Gc. Mortality in eating disorders. Psychol Med 1988 ; 18 : 947-51.
359. Pellet S, Lang F, Estour B, Chazot L, Lafond F *et a/.* Les troubles du comportement alimentaire. Paris: Masson; 1993.
360. Pelleymounter MZ, Cullen M, Baker T, Hecht R, Winters D, Boone T *et at.* Effects of the obese gene product on body weight regulation in oblob mice. Science 1995; 269 : 540-3.

361. Pfeiffer A, Herz A. Endocrine action of opioids. Horm Metab Res 1984 ; 16 : 386-97. Pfeiffer RJ, Lucas AR, Ilstrup DM. Effects of anorexia nervosa on linear growth. Clin Pediatr (Phila) 1986 ; 25 : 7-12.
362. Pirke KM. Twenty-four hour sleep-wake pattern of plasma LH in patients with anorexia nervosa. Acta Endocrinol (Cph) 1979 ; 92 : 123-8.
363. Poudat FX. Approche cognitive comportementale des addictions. *In:* Venisse JL, Bailly D, ed. Addictions: quels soins ? Paris:Masson; 1997 : 151-72..
364. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, Fort P, Marks-Katz M. Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty. N Engl] Med 1983 ; 309 : 513-8.
365. Rivest S, Rivier e. The role of corticotropin releasing factor and interleukin-l in the regulation of neurons controlling reproductive functions. Endocr Rev 1995 ; 16 : 177-99.
366. Rock CL, Yager J. Nutrition and eating disorders : a primer for clinicians. IntJ Eat Disord 1987 ; 6 : 267-80.
367. RosenJC, Reiter J, Orosan P. Assessment of body image in eating disorders with the body dysmorphic examinations. Behav Res Ther 1995 ; 33 : 77-84.
368. Russel GFM, Checkley SA, Robinson PH. The limited role of drugs in the treatment of anorexia and bulimia nervosa. *In:* Carruba MO, Blundell JE, eds. Pharmacology of eating disorders. Theoretical and clinical development. New York: Raven Press; 1986 : 151-67.
369. Sahu AI,Kalra PS,Kalra SP.Food deprivation and ingestion induces reciprocal changes in cerebropeptide Y in the paraventricular nucleus. Peptides 1988 ; 9 : 83-6.
370. Savastano S, Tomaselli AP, Valentino I, Luciano A, Gigante M, Randazzo G *et at.* Changes in the glycosylation pattern of circulating gonadotropins after acute administration of gonadotropin releasing hormone in patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol1998 ; 138 : 76-8I.
371. Scacchi M, Pincelli AL, Caumo A, Tomasi P, Delitala G, Baldi G *et at.* Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3225-9.
372. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. Ann Intern Med 1977; 97 : 760-8.
373. Schwabe AM, Lippe BM, Chang RJ, Pops MA, Yager J *et at.* Anorexia nervosa. Ann Int Med 1981 ; 94 : 371-8I.
374. Selvini-Palazzoli M, Cirillo S, Selvini M, Sorrentino AM *et at.* Les jeux psychotiques dans la famille. Paris: ESF ; 1990.
375. Siever LJ, Uhde 1W, Silberman ET, Jimerson DR, Aloi JA, Post RM *et at.* Growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic responsiveness in affective disordered patients and controls. Psychiatry Res 1982 ; 6 : 171-83.
376. Sobanski E, Hiltmann WD, Blanz B, Klein M, Schmidt MH. Pelvic ultrasound scanning of the ovary in adolescent anorectic patients at low weight and after weight recovery. Eur J Child Adolesc Psychiatry 1997 ; 6 : 207-1I.
377. Steinhausen HC, Rauss Mason C, Seidel R. Follow-up studies of anorexia nervosa : a review of four decades of outcome research. Psychol Med 1991 ; 21 : 447-54.
378. Steinhausen He. Follow-up studies of anorexia nervosa : a review of research findings. psychol Med 1983 ; 13 : 239-89.
379. Stephens 1W, Basinki M, Bristow PR, BlueValleskey JM, Burgett SG, Craft L *et at.* The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of leptin. Nature 1995 ; 377 : 530-3.
380. Stoving RK, Vinten J, Handberg A. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. Clin Endocrinol (Ox!) 1998 ; 48 : 761-8.
381. Strober M. Stressful life events associated with bulimia in anorexia nervosa. Empirical findings and theoretical speculations. Int J Eat Disord 1984 ; 3 : 3-16.
382. Strober M. Family genetic studies. *In:* Halmi KA, ed. psychobiology and treatment of anorexia nervosa. Washington DC : American Psychiatric Press; 1992 : 61-76.
383. Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone (GH) releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rythm of GH secretion. Endocrinology 1984 ; 115 : 1952-7.
384. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. Endocr Rev 1994 ; 15 : 80-lOI.
385. Travaglini P. Some aspects of hypothalamic pituitary function in patients with anorexia nervosa. Acta Endocrinol (Cph) 1976 ; 81 : 252-62.

386. Vandereycken W, Depreitere L, Probost M. Body oriented therapy for anorexia nervosa patients. Am J Psychother 1989 ; 41 : 252-8. Vandereycken W, Probost M, van Bellinghen M. Treating the distorted body experience of anorexia nervosa patients. J Adolesc Health Care 1992 ; 13 : 403-5.
387. Venisse S1. L'anorexie mentale. Paris: PUF ; 1983.
388. Vigersky RA, Loriaux DL, Andersen AE, Mecklenburg RS, Vaitukatis J1. Delayed pituitary response to LRF and TRF in patients with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1976 ; 43 : 893-900.
389. Walsh BT, Katz SL, Kream], Fukushima DK, Weiner H, Zumoff B *et al.* The production rate of cortisol declines during recovery from anorexia nervosa.] Clin Endocrinol Metab ; 53 : 203-5.
390. Walsh BT. Pharmacological treatment. *In* : Halmi KA, ed. psychobiology and treatment of anorexia and bulimia nervosa. Washington DC : American Psychiatric Press; 1992 : 329-40.
391. Wentz AC,]ones GS, Sapp K. Pulsatile gonadotropin output in menstrual dysfunction. Obstet Gynecol1976 ; 47 : 309-18.
392. Young E, Korszun A. psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic pituitary gonadal axis. Psychiatr Clin North Am 1998 ; 21 : 309-23.
393. Yu WH, Kimura M, Walczewska K, Kanant S, McCann SM *et al.* Role of leptin in hypothalamic pituitary function. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 1023-8.
394. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone A, Leopold L, Friedman]M *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994 ; 372 : 425-32.
395. Zis AP. Effect of morphine on cortisol and prolactin secretion in anorexia nervosa. Clin Endocrinol (OxD 1989 ; 30 : 421-7.
396. Zumoff B, Walsh BT, Katz]L, Levin], Rosenfeld RSI, Kream] *et at.* Subnormal plasma dehydroepiandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa : a second hormonal parameter of ontogenic regression.] Clin Endocrinol Metab 1983 ; 56 : 668-72.
397. Attanasio A, James D, Reinhardt R, Rekers Mombarg 1. Final height and long-term outcome after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of a German multicentre trial. Horm Res 1995 ; 43 : 147-9.
398. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N EnglJ Med 1994 ; 330 : 1062-71.
399. Bost M. Les enjeux de la feminisation dans Ie syndrome de Turner. Arch Pediatr 1995 ; 2 : 1035-7.
400. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, RauxDemay MC, Le Bouc Y. Syndrome de Turner: croissance staturo-ponderale et maturations osseuses spontanees. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 313-8.
401. Carel JC, Mathivon L, Gendre! C, Ducret JP, Chaussain J1. Near normalisation of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 1462-6.
402. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C *et at.* Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. EurJ Endocrinol 1996 ; 134 : 568-75.
403. de Schepper J, Craen M, Massa G, Heinrichs C, Maes M, Du Caju M *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome: one versus two daily injections. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 489-94.
404. Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies. Horm Res 1997 ; 48 Suppl 5 : 35-44.
405. Ellison]W, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. *PHOG,* a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. Hum Mol Genet1997; 6 : 1341-7.
406. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. J Clin Epidemio11998; 51 : 147-58.
407. Haeusler G, Schmitt K, Bhimel P, Plochl E,Waldhor T, Frisch H. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. Acta Paediatr 1996 ; 85 : 1408-14.
408. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. Br J Cancer 1996 ; 73 : 1156-9.

409. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latarche L, Studd J. Ovocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors
410. affecting the outcome. Hum Reprod 1997 ; 12 : 279-85.
411. Massa G, Otten BJ, de Muinck KeizerSchrama SM, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Vulsma T *et al.* Treatment withtwo growth hormone regimens in girls with Turner syndrome: final height results. Dutch Growth Hormone Working Group. HormRes 1995 ; 43 : 144-6. .
412. Massa G, Maes M, Heinrichs C, Vandeweghe M, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Influence of spontaneous or inducedpuberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner's syndrome. Coo Endocrinol (Oxt)1993 ; 38 : 253-60.
413. Naeraa RW, Nielsen J, Kastrup KW. Growth hormone and 17j3-oestradiol treatment of Turner girls-2-years results. Eur J Pediatr 1994 ; 153 : 72-7.
414. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 1810-3.
415. Price WH, Clayton JF, Collyer S, de Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner'syndrome. J Epidemiol and Community Health 1986 ; 40 : 97-102.
416. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey. Horm Res 1994 ; 42 : 90-4.
417. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A *et al.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome [see comments]. Nat Genet 1997 ; 16 : 54-63.
418. Rati S, Moore WV, van Vliet G, Kaplan SL. Growth stimulating *effects* of human growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. J Pediatr 1986 ; 109 : 944-9.
419. Rochiccioli P,David M,Malpuech G,Colle M, Limal JM, Battin J *et al.* Final height in Turner syndrome patients treated withgrowth hormone. Horm Res 1995 ; 44 : 172-6.
420. Rochiccioli P, BattinJ, Bertrand AM, Bost M, Cabrol S, Le Bouc *Yet al.* Study of final height in Turner's syndrome. Ethnic and genetic influences. Acta Paediatr 1994 ; 83 : 305-8.
421. Rongen-Westerlaken C, van Es A, Wit JM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drayer NM *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome. Impact of injection frequency and initial bone age. Am J Dis Child 1992 ; 146 : 817-20.
422. Ross JL, McCauley E, Roeltgen D, Long L, Kushner H, Feuillan P *et al.* Self-concept
423. and behavior in adolescent girls with Turner syndrome: potential estrogen effects. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 926-31.
424. Ross JL, Long 1M, Skerda MC, Cassorla F, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth response relationship between growth hormone dose and short-term growth in patients with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab1986 ; 63 : 1028-33.
425. Saenger P. Turner's syndrome. N EnglJ Med 1996; 23 : 1749-54.
426. Sculerati N, Oddoux C, Clayton CM, Lim]W, Oster H. Hearing loss in Turner syndrome. Laryngoscope 1996 ; 106: 992-7.
427. Sempe M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 122 years. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 862-9.
428. Spoudeas HA, Motta RM, Stanhope R, Hindmarsh PC, Brook CGD. Therapeutic options for promoting growth in the Turner syndrome. *In* : Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turne syndrome. Amsterdam: Elsevier; 1993 : 323-6.
429. Sylven L, Hagenfeldt K, Magnusson C, von Schoultz B. Psychological functionning in middle-aged women with Turner syndrome *In* : Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier; 1993 : 163-7.
430. Taback SP, Collu R, Deal CL, Guyda H], Salisbury S, Dean H] *et al.* Does growth-hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? Lancet 1996 ; 348 : 25-7.
431. Takano K *et at.* Growth hormone treatment in Turner syndrome: results of a multicentre study in]apan. The Committee for the Treatment of Turner Syndrome. Horm Res 1993 ; 39 Suppl 2 : 37-41.
432. Thibaud E. Traitement restroprogestatif du syndrome de Turner. Gynecologie 1993 ; 1 :195-7.

433. van den Broeck], Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain]L, Price DA *et al.* Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group.] Pediatr 1995 ; 127 : 729-35.
434. van Teunenbroek A, de Muinck KeizerSchrama SM, Stijnen T,]ansen M, Otten B] Delemarre-van de Waal HA *et al.* Yearly stepwise increment of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome.] Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 4013-21.
435. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, van Vliet G, Heinrichs C *et al.* Growth-promoting effects of growth hormone and low dose estradiol in girls with Turner's syndrome.] Clin Endocrinol Metab 1990 ; 70 : 122-6.
436. Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thomson]A, McKillop]H, Connor]M. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. Autoimmunity 1996 ; 25 : 47-52.
437. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowki A, Lessing]B. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in ovocyte donation. Fertil Steri11996 ; 65 : 1249-52.
438. Argemi J, Badia J. A new computerised method for the assessment of skeletal maturity in the newborn infant. Pediatr Radiol 1997; 27 : 309-14.
439. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. J Pediatr 1990 ; 116 : 33-7.
440. Bernal J, Nunez J. Thyroid honnones and brain development. Eur J Endocrinol 1995 ; 133(4) : 390-8.
441. Body JJ, Chanoine JP, Dumon JC, Delange F. Circulating calcitonin levels in healthy children and subjects with congenital hypothyroidism from birth into adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 77 : 565-7.
442. Boersma B, Otten BJ, Stoelinga GB, Wit JM. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 362-7.
443. Boileau P, Rives S, Daubin C, Adamsbaum C, Toublanc JE. How to assess the bone age maturation in new-borns with congenital hypothyroidism. Relation with psychomoteur development [abstract]. Horm Res 1997 ; 48 Suppl 2 : 160.
444. Bougneres PF, Job JC. Hyperthyroi'die de ['enfant et de l'adolescent. *In* : Journees parisiennes de pediatrie. Paris: Flammarion; 1980 : 175-85.
445. Bongers-Schokking JJ, Colon EJ, Mulder PG, Hoogland RA, de Groot C], van den Brande J1. Influence of treatment on the maturation of the somesthetic pathway in infants with primary congenital hypothyroidism during the first year of life. Pediatr Res 1993 ; 34 : 73-8.
446. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson Gc. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. Endocrinology 1994 ; 134(1) : 169-76.
447. Brook CGD. The effect of initial dose of thyroxine in congenital hypothyroidism on fmal height. Clin Endocrinol (Oxf) 1997 ; 47 : 655-6. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and thyroid function. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1072-8.
448. Casado de Frias E, Ruibal JL, Reverte F, Bueno G. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. Clin Pediatr (Phila) 1993 ; 32 : 426-32.
449. Chiesa A,Gruneiro de Papendieck L Keselman A,Heinrich JJ,Bergada C.Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 1994 ; 7: 211-7.
450. Czernichow P. Effet des honnones thyroi'diennes sur la croissance et la maturation osseuse. *In:* Rochiccioli P, ed. Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie. Paris: Doin ; 1988 : 106-44.
451. de Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid honnone evidenced by foetomatemal Pit-1 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 3127-30.
452. de Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Heinrichs C, van Vliet G, Malvaux P. Thyroid dyshonnonogenesis : severe hypothyroidism after nonnal neonatal thyroid stimulating honnone screening. Acta Paediatr 1992 ; 81 : 274-6.
453. Dickennan Z, de Vries 1. Prebubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult heights, in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by neonatal screening programme for CHa longitudinal study. Clin Endocrinol (Oxf) 1997 ; 47 : 649-54.

454. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, DussaultJH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 222-7.
455. Fisher DA, Polk DH. Maturation of thyroid honnone actions. *In* : Delange F, Fisher DA, Glinoer D, eds. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Press ; 1989 : 61-75.
456. Fisher DA. Catch-up growth in hypothyroidism. N Engl J Med 1988 ; 318 : 632-5.
457. Fowden AL. Endocrine regulation of foetal growth. Reprod Fertil Dev 1995 ; 7 : 351-63. Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth honnone secretion. Eur J Endocrinol 1995 ; 133 : 646-53.
458. Gordon CM, Austin DJ, Radovick S, Laufer MR. Primary hypothyroidism presenting as severe vaginal bleeding in a prepubertal girl. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997 ; 10 : 35-8.
459. Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1994; 70 : 464-8.
460. Greenberg AH, Czernichow P, Reba RC, Blizzard RM. Observations on the maturation of thyroid function in early life. J Clin Invest 1970 ; 49 : 1790-803.
461. Heyerdahl S, Illicki A, Karlberg J, Kase BF, Larsson A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 479-83.
462. Hnikova O. Rust u deti s poruchou cinnosti stitne zlazy. Cas Lek Cesk 1995 ; 134 : 170-2. Illicki A, Larsson A, Mortensson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its pronostic value for psychomotor development at 3 years inpatients treated early. Horm Res 1990 ; 33 : 260-4.
463. Klaushofer K, Varga F, Glantschnig H, Fratzl-Zelman N, Czerwenka E, Leis H] *et a/.* The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation.] Nutr 1995 ; 125 Suppl 7 : 1996S-2000S.
464. Kooh SW, Brnjac L, Erlich RM, Qureshi R, Krishnan S. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth.] Pediatr Endocrinol Metab 1996 ; 9 : 59-62.
465. Koop P, Kitajima K,]ameson]1. Syndrome of resistance to thyroid hormones: insights into thyroid hormone action. Proc Soc Exp Bioi Med 1996 ; 211 : 46-61.
466. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. Ann N Y Acad Sci 1997 ; 816 : 280-4.
467. Langmann]. Embryologie humaine. Paris: Masson; 1972 : 258-65.
468. Leger], Ruiz]C, Guibourdenche], Kindermans C,Garabedian M,Czernichow P.Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 704-10.
469. Leger], Czernichow P. Congenital hypothyroidism : decreased growth velocity in the first weeks of life. Bioi Neonate 1989 ; 116 : 33-7.
470. Leger], Czernichow P. Troubles du metabolisme phosphocalcique et osseux au cours des affections thyro"idiennes. *In:* Garabedian M, David L, Dumas R, Mallet E, ed. Metabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez I'enfant. Paris: Flammarion; 1993 : 131-6.
471. Malvaux P. Hyperthyroidism. *In* : Bertrand], Rappaport R, Sizonenko PC, eds. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins ; 1993 : 264-9.
472. Man EB, Reid WA, Hellegers AE,]ones WS. Thyroid function in human pregnancy 3 : serum thyroxine binding prealbumin (TBP A) and thyroid binding globulin (TBG) of pregnant women aged 14 through 43 years. Am] Obstet Gynecol 1969 ; 103 : 338-47.
473. Morreale de Escobar G, Obregon M], Escobar del Rey F. Transfer ofthyroid hormones from the mother to the foetus. *In* : Delange F, Fisher DA, Glinoer D, eds. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Press; 1989 : 79-94.
474. Moreno L, Ythier H, Loeuille GA, Lebecq MF, Dhondt]L, Farriaux]p. Etude de la croissance et de la maturation osseuse au cours de I'hypothyro"idie congenitale depistee en periode neonatale. Arch Pediatr 1989 ; 46 : 723-8.
475. Pierson M. Thyro"ide. *In* :]ob]C, Pierson M, ed. Endocrinologie pediatrique et croissance. Paris: Flammarion ; 1978: 119-81.
476. Pimentel-Filho FR, Ramos-Dias]C, Ninno FB,Facanha CF,Liberman B,Lengyel AM.Growth hormone responses to GH-releasing peptide (GHRP-6) in hypothyroidism. Clin Endocrinol (OxO 1997 ; 46 : 295-300.

477. Polak M, Leger], Czernichow P. Hyperthyro"idie du.nouveau-ne. *In* :]ournees parisiennes de pediatrie. Paris: Flammarion ; 1995 : 249-57.
478. Rakover Y, Weiner E, Shalev E, Luboshitsky R. Vaginal bleeding: presenting symptom of primary acquired primary hypothyroidism in a seven year-old girl.] Pediatr Endocrinol Metab 1993 ; 6 : 197-200.
479. Reevkes SA, Bode HH, Crawford]D. Longterm growth in juvenile acquired hypothyroidism. N Engl] Med 1988 ; 318 : 599-602. Rochiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B, Enjaume C. La surface des epiphyses du genou : index d'anciennete de I'hypothyro"idie neonatale. Arch Pediatr 1984 ; 41 : 329-32.
480. Scanlon MF, Issa BG, Dieguez C. Regulation of growth hormone secretion. Horm Res 1996 ; 46 : 149-54.
481. Sempe M, Rolland-Cachera MF. Croissance somatique (tables de reference et courbes des itineraires). Lyon: Meditions ; 1998.
482. Senecal], Grosse MC, Vincent A, Simon], Lefreche]N. Maturation osseuse du f<rtus et du nouveau-ne. Arch Pediatr 1977 ; 34 : 424--38.
483. Shepard TH. Onset of function in the human foetal thyroid; biochemical and radioautographic studies from organ cultures.] Clin Endocrinol Metab 1967 ; 27 : 945-58.
484. Siragusa V,Terenghi A,Rondanini GF,Vigone MC, Galli L, Weber G *et at.* Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism.] Endocrinol Invest 1996 ; 19 : 224-9.
485. Sugisaki T, Yamada T, Takamatsu K, Noguchi T. The influence of endocrine factors on the serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins.] Endocrinol1993 ; 138 : 467-77.
486. Thorpe-Beeston], Nicolaides KH, Felton CV, Butler], McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the foetus. N Engl] Med 1991 ; 324 : 532-6.
487. Toublanc JE, *Job* JC, Chaussain JL, Canlorbe P. Traitement des hypothyroldies congenitales par la L-thyroxine en solution: posologie. Arch Pediatr 1983 ; 40 : 379-83.
488. Toublanc JE, Menahem A, Canlorbe P. Suivi longitudinal jusqu'a I'age de 4 ans de 40 cas d'hypothyroldie congenitale. *In* : Journees parisiennes de pediatrie. Paris: Flammarion; 1986: 117-23.
489. Tsoka E, Karavanaki K, Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S. Growth and puberty in early treated congenital hypothyroidism [abstract]. Horm Res 1997 ; 48 Suppl 2.
490. van Wyk *JJ,* Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an exemple of overlap in pituitary feed-back. J Pediatr 1969 ; 57 : 416-35.
491. Usher RH, McLean FH. Intrauterine growthof live born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. J Pediatr 1969; 74 : 901-10.
492. Virtanen M, Perhentupa J. Bone age at birth and effect of hypothyroidism. Acta Paediatr 1989 ; 78 : 412-8.
493. Volpato CB, Nunes MT. Role of thyroid hormone in the control of growth hormone gene expression. Braz J Med Bioi Res 1994 ; 27 (5) : 1269-72.
494. Vulsma T, Gons MH, Jan JM, de Vijder JM. Maternal-foetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N EnglJ Med 1989 ; 321 : 13-6.
495. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am 1996 ; 25(3) : 719-30.
496. Zeller J. L'hypothyroldie primitive de l'enfant en dehors du depistage en 1993. *In* : Chaussain JL, Roger M, ed. Actualite en endocrinologie pediatrique : thyrolde et parathyrolde.Paris: SEPE ; 1993 : 83-92.
497. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescent. Pediatr Clin North Am 1990 ; 37 : 1273-95.
498. Bergstrand CG. Growth in congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr 1966 ; 55 : 463-72. Buzi F, Bezante T, Brunori A, Notarangelo L, Ugazio A. pseudohypoaldosteronism : report of a case presenting as failure to thrive.] Pediatr Endocrinol Metab 1995 ; 8 : 61-5.
499. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRHagonist analogue. Ann NY Acad Sci 1993 ; 687 : 250-4.

500. David M, Ghali I, Gillet P, David L, Bertrand], Fran<;ois R *et al.* Management of congenital adrenal hyperplasia by determination of plasma testosterone, 17-hydroxyprogesterone and adrenocorticotropic hormone levels and plasma renin activity. A comparison with the classic method based on urinary steroid determination. *In:* Lee PA, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ, ed. Congenital adrenal hyperplasia. Baltimore: University Park Press; 1977 : 183-94.
501. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille definitive chez 69 sujets atteints d'hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. Arch Pediatr 1994 ; 1 : 363-7.
502. Esteban NY, LougWin T, Yergey AL, Zawadzki]K, Booth]D, Winterer]C *et al.* Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry.] Clin Endocrinol Metab 1991 ; 72 : 39-45.
503. Evans RM, Birnberg NC, Rosenfeld MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 1982 ; 79 : 7659-63.
504. Forest MG. La puberte surrenalienne. Andrologie 1997 ; 7 : 165-86.
505. Forest MG, de Peretti E, David M, Sempe M. L'adrenarche joue-t-elle vraiment un role determinant dans Ie developpement pubertaire? Ann Endocrinol (Paris) 1982; 43: 465-95.
506. Forest MG, Morel Y. Formes non classiques dites " tardives " du deficit en 21-hydroxylase: diagnostic differentiel avec les heterozygotes et conseil genetique. Rev Fr Endocrinol Clin 1992 ; 33: 303-17.
507. Girgis R, Winter]S. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density. and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia.] Coo Endocrinol _letab 1997 ; 82 : 3926-9.
508. Gounnelen M. Girard F, Binoux M. Serum somatomedin/insuOO-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy.] Coo Endocrinol Metab 1982 ; 54 : 885-92.
509. Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1988 ; 63 : 1399-404.
510. Job JC, Chaussain JL. The adrenals. *In:* Job JC, Pierson M, ed. Pediatric endocrinology. New York :]ohn Wiley; 1981 : 275-346.
511. Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park HK, Cato ACB, Gebel S, Ponta H *et al.* Antitumor promotion of antiinflammation: down-modulation of AP-1 (fos/jun) activity by glucocorticoid hormone. Cell 1990 ; 62 : 1189-204.
512. Kowarski A, Finkeistein]W, Spaulding JS, Holman GH, Migeon CJ. Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia: a discussion of the theories in the pathogenesis of the salt losing form of the syndrome. J Clin Invest 1965 ; 44 : 1505-13.
513. La Selve H, Sempe M, Morel Y, Forest MG, de Peretti E, David M. L'acetate de medroxyprogesterone. Traitement d'appoint dans I'hyperplasie des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. Arch Pediatr 1985 ; 42 : 511-6.
514. Leinung MC,Zimmennan D.Cushing'sdisease in children. Endocrinol Metab Clin North Am 1994 ; 23 : 629-39.
515. Limal JM. Disorders of sodium metabolism. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P, ed. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 557-69.
516. Linder BL, Esteban NY, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassoda F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatr 1990 ; 117 : 892-6.
517. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome.J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1082-5.
518. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth honnone secretion in patients with cushings diseasebefore and after surgical cure. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78(1) : 131-7.
519. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB *et at.* Cushing's syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med 1994 ; 331 : 629-36.
520. Merke DP, Cutler GB. New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. JAMA 1997 ; 277 : 1073-6.
521. Miller WL, Morel Y. Molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. Ann Rev Genet 1989 ; 23 : 371-93.

522. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 241-6.
523. Morel Y, Bertrand J, Rappaport R. Corticoids : disorders of hormonosynthesis. *In* : BertrandJ, Rappaport R, Sizonenko P, ed. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 305-32.
524. Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Adv Hum Genet 1991 ; 20 : 1-68.
525. Morel Y, Tardy V. Molecular genetics of 21hydroxylase deficient adrenal hyperplasia. *In:* Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, ed. Androgen excess disorders in women. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1997: 159-72.
526. Morel Y, Tardy V, Nicolino M, Forest MG, David M. Diagnostic prenatal du deficit en 21-hydroxylase. *In:* Forestier F, Schorderet D, ed. Diagnostics prenatals et biologie moleculaire. Paris: Lavoisier, EM inter; 1997 : 171-90.
527. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A *et at.* Mutations in the DAX-1 gene give rise to both x-linked adrenal hypoplasia congenital and hypogonadotropic hypogonadism. Nature 1994;372 : 672-6.
528. New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). Am J Med 1995 ; 98 Suppl 1A : S2-S8.
529. Portrat-Doyen S, Calemard-Michel L, Seffert 0, Morel Y. Insuffisances surrenaliennes et gonadiques associees. *In* : Chaussain JL, Roger M, ed. Pathologie gonadique et pubertaire. Paris: SEPE ; 1997 : 203-21.
530. Portrat-Doyen S, Tourniaire J, Richard 0, Mulatero P, Aupetit-Faisant B, Curnow KM *et at.* Isolated aldosterone synthase deficiency caused by simultaneous E198D and V386A mutations in the CYP11B2 gene. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 4156-61.
531. Prader A, Zachmann M, Illig R. Luteinizing hormone deficiency in hereditary congenital adrenal hypoplasia. J Pediatr 1975 ; 86 : 3-10. Raux-Demay MC, Girard F. Syndromes de Cushing de I'enfant. Ann Pediatr 1993 ; 40 : 453-62.
532. Schaison G,Couzinet B,Gourmelen M,Elkik F, Bougneres PF. Angiotensin and adrenal steroidogenesis study of 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia.J Clin Endocrinol Metab 1980 ; 51 : 1390-4.
533. Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale W. Growth hormone-releasing factor binding sites in rat
534. anterior pituitary membrane homogenates :modulation by glucocorticoids. Endocrinology 1985 ; 117 : 424-6.
535. Teinturier C, Brugieres L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougneres PF. Corticosurrenalomes de I'enfant : analyse retrospective de 54 cas. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 235-40.
536. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors.J Clin Endocrinol Metab 1985 ; 61 : 618-26.
537. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, Larrodera L, Lopez MB, Papapietro K *et at.* Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. Bone Miner 1994 ; 26 : 9-17.
538. vanWyk *JJ,*Gunther DF, Ritzen EM,Wedell A, Cutler GB, Migeon CJ *et at.* Therapeutic controversies. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1996 ;81 : 3180-2.
539. Volpe R. Autoimmunity in endocrine diseases. *In* : Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P, ed. Pediatric endocrinology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993 : 620-43.
540. Wajchenberg BL, Liberman B, Neto DG, Morozimato MY, Semer M, Bracco LO *et at.* Growth hormone axis in Cushing's syndrome. Horm Res 1996 ; 45 : 99-107.
541. White PC, Tusieluna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). Hum Mutat 1994 ; 3 : 373-8.
542. Wilkins 1. Le syndrome surrenogenital. *In* : Wilkins L, ed. Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de I' enfance et de I'adolescence. Paris: Maloine; 1959 :333-52.
543. Wilkins L, Lewins RA, Klein R, Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. Bull Johns Hopkins Hosp 1950 ; 86 : 249

جدول المحتويات

الفصل الثالث : تأخر البلوغ.................................... 51

الفصل الرابع : تشخيص نقص هرمون النمو في مرحلة البلوغ 61

الفصل الخامس : النضج الهيكلي خلال فترة البلوغ من الناحية الشعاعية .79

الفصل السادس : بيولوجية غضروف النمو في فترة البلوغ 87

الفصل السابع : القهم العصابي 97

الفصل الثامن : معالجة تناذر تورنر......................117

الفصل التاسع: أمراض الدرق والنمو والبلوغ 123

الفصل العاشر : أمراض قشر الكظر المؤثرة في النمو أثناء البلوغ 143



Traitement des Troubles du Croissance au Cours de la Puberté

نحن على موعد في هذا الكتاب لنتعرف بعمق على آليات تسارع النمو عند الأطفال في مرحلة البلوغ.

حيث سنراقب اللحظات الأولى لاستيقاظ المحور الوطائي - النخامي - القندي المنشط لبدء البلوغ وتضافر بقية المحاور الهرمونية معه (المحور الدرقي، المحور الكظري، ..) للوصول إلى البلوغ الكامل.

كما سندرس في هذا الكتاب كل الظواهر المرضية للبلوغ سواءً منه المبكر أو المتأخر.

كما ننبه إلى الكثير من الأخطاء التشخيصية التي يمكن الوقوع بها وكيفية تجنبها ونقترح أفضل الطرق العلاجية للوصول إلى طول نهائي مرض وبلوغ كامل النضوج.

نأمل من هذا الكتاب أن يقدم تصوراً واضح المعالم لتداخل عملية النمو مع نضج البلوغ بكافة آلياتها الفيزيولوجية ويفسر مختلف الحالات المرضية في هذه المرحلة الحساسة من العمر.





www.dr-shawa.com

شعاع

http://www.raypub.com